

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. Mai 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/042021 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 45/06,  
A61P 13/10

Kreuzstr. 57, 64331 WEITERSTADT (DE). EBINGER,  
Ursula [DE/US]; 11 Ashwood Trail, BOONTON TOWN-  
SHIP, New Jersey 07005 (US).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012271

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,  
55216 INGELHEIM (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Oktober 2004 (29.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10351539.9 3. November 2003 (03.11.2003) DE  
10352131.3 4. November 2003 (04.11.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,  
CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW): BOEHRINGER  
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE];  
Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM  
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse  
173, 55216 INGELHEIM (DE).

Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MICHEL, Mar-  
tin [DE/NL]; Pieter de Hoochstraat 5c, NL-1071 ED  
AMSTERDAM (NL). WIENRICH, Marion [DE/DE];

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION, CONTAINING A BETA-3-ADRENOCEPTOR AGONIST AND AN ALPHA  
ANTAGONIST AND/OR A 5-ALPHA-REDUCTASE INHIBITOR

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND EINEN BETA-3-ADRENOZEP-  
TOR-AGONISTEN UND EINEM ALPHA ANTAGONISTEN UND/ODER EINEN 5-ALPHA REDUKTASE-HEMMER

(57) Abstract: The invention describes a novel combination for the treatment of bladder disorders, which contains an alpha antag-  
onist and/or a 5-alpha-reductase inhibitor and a beta-3-adrenoceptor agonist.

(57) Zusammenfassung: Diese Erfindung beschreibt eine neue Kombination für die Behandlung von Blasenfunktionsstörungen,  
welche einen alpha Antagonisten und/oder 5-alpha Reduktase-Hemmer und einen beta-3-Adrenozeptor-Agonisten umfasst.

WO 2005/042021 A2

**PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND EINEN BETA-3-ADRENOZEPTOR-AGONISTEN UND EINEM ALPHA ANTAGONISTEN UND/ODER EINEN 5-ALPHA REDUKTASE-HEMMER**

- 5 Diese Erfindung betrifft eine neue Wirkstoffkombination zur Behandlung von Beschwerden die mit einer krankhaften Veränderung oder Irritation der Prostata bei einem Säuger verbunden sind und ggf. mit der Blasenfunktionsstörungen in Verbindungen stehen. Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische Wirkstoffkombination aus wenigstens einem beta-3-Adrenozeptor-Agonisten und wenigstens einem weiteren Wirkstoff vorgestellt, der  
10 ausgewählt ist aus der Gruppe der alpha Antagonisten (alpha -Adrenozeptor-Antagonist) und/oder der 5-alpha Reduktase-Hemmer. Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Kombination bei Patienten eingesetzt, bei denen gleichzeitig Vorliegen Blasenfunktionsstörung und krankhafte Veränderungen oder Irritationen der Prostata vorliegen. Die Blasenfunktionsstörungen können dabei Harninkontinenz verursachen.

15

**Stand der Technik**

- Die Inzidenz von Erkrankungen der Urogenitaltrakts nimmt durch die Verschiebung der Altersstruktur immer mehr zu. Neben den medizinischen Folgeerkrankungen, wie chronische Harnwegsinfektionen, ist die Symptomatik der Erkrankung für die Betroffenen  
20 mit einem hohen psychischen Leidensdruck verbunden.

Der untere Harntrakt besteht aus der Harnblase, der Harnröhre (Urethra), den entsprechenden Muskeln und den Ligamenten des Halteapparates. Bei Männern fällt zudem die Prostata in diesen Bereich.

- 25 Die Aufgabe der Harnblase besteht in der Speicherung des Harns und dessen Entleerung. Für die Erfüllung der Speicherfunktion ist nicht nur die Relaxation des Harnblasenmuskels (Detrusormuskel), sondern auch Verschlussmechanismen durch den Blasenhal, die glatte Muskulatur der Urethra sowie die quergestreifte Muskulatur der Urethra und des Beckenbodens von Bedeutung. Bei der Harnblasenentleerung (Miktion) kontrahiert sich  
30 der Detrusormuskel, während sich Urethra und Beckenboden entspannen bzw. der Harnblasenschließmuskel sich öffnet. Diese Vorgänge bedürfen einer komplizierten Steuerung durch das parasympathische, sympathische und somatische Nervensystem.

Die Prostata, deren Aufgabe es unter anderem ist, Sekrete für die Spermaflüssigkeit zu bilden, liegt zwischen der Harnblase und dem Bereich des Beckenboden, der den äußeren Schließmuskel der Harnröhre bildet. Dabei umhüllt die Prostata den Beginn der Harnröhre. Die Muskulatur der Prostata und der Harnblase greifen funktionell teilweise ineinander, z.B. beim Wasserlassen, wenn die Spritzkanälchen und die Ausführungsgänge der Prostatadrüsen durch die Muskulatur von Blase und Prostata verschlossen werden, damit kein Urin eindringen kann. Umgekehrt unterstützt die Prostata den Blasenhalshals und damit den Verschluss der Harnblase.

Bei Männern mit Prostatabeschwerden kommt es häufig zu Irritationen beim Wasserlassen, insbesondere bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Dieser Erkrankung tritt bei über 50% der Männer über 50 Jahre ein und führt zu einer Vergrößerung der Prostata. Ursächlich hierfür ist eine Zunahme der Anzahl der Zellen, deren Größe jedoch unverändert bleibt. Durch die Vergrößerung der Prostata kann die Harnröhre in diesem Bereich verengt werden und das vollständige Entleeren der Harnröhre kann verzögert sein. Die irritative Symptomatik kann sowohl während der Füllphase der Blase als auch bei Blasenentleerung verstärkt werden. Liegt zudem eine Blasenfunktionsstörung vor, werden die irritativen Symptome weiter verstärkt.

Auch die Ausbildung eines chronischen Harnwegsinfekts bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie in Kombination mit einer Blasenfunktionsschwäche ist erleichtert.

20

Weitere Formen von Prostataerkrankungen oder -irritationen, die mit der Blasenfunktion wechselwirken können, sind verschiedenen Formen der Prostatitis. Der Begriff Prostatitis umfasst dabei ein heterogenes Krankheitsbild mit multiplen Ursachen. Man unterscheidet einerseits zwischen der akuten und einer chronischen, meist unspezifizierte Entzündung oder Irritation der Prostata und andererseits zwischen bakteriellen oder antibakteriellen Ursachen. Beide Phänomene können sich überlagern. Manche Formen einer Prostatitis werden auch als nicht-entzündliches chronisches Schmerzsyndrom des Beckens, Beckenmyoneuropathie, Prostatodynie oder Prostatopathie bezeichnet.

Zur Behandlung von funktionellen Symptomen der benignen Prostatahyperplasie (BPH) werden alpha Antagonisten oder alpha Reduktase-Hemmer eingesetzt.

Alpha Antagonisten können selektiv und kompetitiv an die postsynaptischen alpha 1-Rezeptoren binden, insbesondere an die Subtypen alpha1A und alpha1D. Dadurch wird die glatte Muskulatur der Prostata und der Harnröhre entspannt und der Tonus der glatten Muskulatur von Prostata und Harnröhre wird reduziert. In Folge dessen wird die Harnflussrate gesteigert.

5-alpha-Reduktase-Hemmer inhibieren das Enzym 5-alpha-Reduktase. Dieses Enzym wandelt das körpereigene Testosteron in Dihydrotestosteron um, das direkt das Wachstum des Prostatagewebes stimuliert.

Prostatabeschwerden können mit dem Auftreten von Blasenfunktionsstörungen verstärkt werden und *vice versa*.

15 Harnblasenfunktionsstörungen stellen eine heterogene Gruppe von Störungen dar, die sich bezüglich ihrer Ätiologie, der Diagnose und der Therapie unterscheiden.

In den Standardisierungsempfehlungen der International Continence Society (ICS) wird Harninkontinenz definiert als unwillkürlicher Harnverlust, der objektiv nachweisbar ist und ein soziales und hygienisches Problem darstellt. Im Allgemeinen tritt Harninkontinenz nur dann auf, wenn es während der Speicherphase unbeabsichtigt zu einem Anstieg des Druckes in der Blase kommt. Dies kann infolge von ungehemmten Kontraktionen des Detrusormuskels (Dranginkontinenz) oder Inkompetenz des urethralen Verschlussmechanismus (Stressinkontinenz) geschehen.

25 Gemäß der Definition der ICS spricht man von einer überaktiven Blase (Overactive Bladder; OAB) bei nicht unterdrückbaren, imperativen Harndrang, verbunden mit oder ohne Dranginkontinenz, gewöhnlich mit erhöhter Miktionsfrequenz und nächtlichem Wasserlassen. Pathophysiologisch können dieser Erkrankung unwillkürliche Kontraktionen während der Füllphase zugrunde liegen, deren Ursache neurogener bzw. nicht-neurogener (idiopathischer) Natur sein können.



Dranginkontinenz ist gekennzeichnet durch unwiderstehlichen Harndrang und unwillkürlichem Urinverlust.

Stressinkontinenz ist durch den unfreiwilligen Urinverlust gekennzeichnet, der in der Regel bei Auftreten eines erhöhten intraabdominalen Drucks auftritt. Dies kann beispielsweise beim Heben, Husten, Niesen, Laufen und bei gleichzeitig fehlender Detrusoraktivität auftreten. Zu dem Harnverlust kommt es infolge einer variablen Kombination einer Insuffizienz der Harnblasenschließmuskulatur und Beckenbodens sowie eines anatomischen Defektes des Halteapparates. In der Folge wird der Verschlussdruck der Urethra zu niedrig und Inkontinenz ist die Folge. Bei Männern wird diese Form der Harninkontinenz meist nur nach Prostatektomien oder anderen chirurgischen Eingriffen des kleinen Becken beobachtet.

Bei der sog. Mischinkontinenz leiden Patienten sowohl an Symptomen der Stressinkontinenz wie auch der Dranginkontinenz.

Für die Therapie der verschiedenen Formen von Harnblasenfunktionsstörungen, insbesondere der Stressinkontinenz, Dranginkontinenz, Mischinkontinenz oder der hyperaktiven Blase stehen verschiedene Behandlungsansätze zur Verfügung.

Zur Therapie der Dranginkontinenz empfiehlt die WHO die Behandlung mit Anticholinergika (Antimuskarinika). Allerdings ist deren Einsatz aufgrund einer nur moderaten Wirksamkeit und vor allem der erheblichen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation, zentralnervösen Wirkungen (Schwindel, Müdigkeit, Verwirrtheit) limitiert.

Für die Behandlung der Stressinkontinenz stehen besonders konservative und chirurgische Maßnahmen zur Verfügung. Eine allgemein anwendbare medikamentöse Therapie konnte sich bisher nicht etablieren. Alpha-Agonisten, wie Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin zeigen bei der Behandlung einer geringgradigen Stressinkontinenz

eine, jedoch äußerst moderate Wirkung. Nachteilig ist, dass diese keine Selektivität für die Urethralmuskulatur besitzen und mit häufigen Nebenwirkungen wie Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmie, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Tremor verbunden sind.

- 5 Die Therapie der Mischinkontinenz wird kontrovers diskutiert und umfasst Kombinationen von invasiven Verfahren zur Behandlung der Stressinkontinenzkomponente und medikamentöse Verfahren zur Behandlung der Dranginkontinenzkomponente.

- Seit Mitte der 1995er Jahre wird davon berichtet, dass auch selektive beta-3-Adrenozeptor-Agonisten in der Therapie der Harninkontinenz erfolgsversprechend sind (EP 0 958 835).  
10 Da der Stimulation von beta-3-Rezeptoren für die Relaxation des Detrusormuskels eine außerordentliche Bedeutung zukommt, sollte der Einsatz von selektiven beta-3-Adrenozeptoren bei Patienten mit Dranginkontinenz in einer Reduktion bzw. einer Verhinderung von unwillkürlichen Detrusorkontraktionen während der Harnspeicherphase  
15 resultieren. Versuche mit beta-3-Adrenozeptoragonisten versprechen eine hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit. Daneben sollte deren Wirkung auf die Speicherphase der Harnblase beschränkt bleiben und eine ungestörte Blasenentleerung ohne Restharnbildung garantiert sein.

## 20 Aufgabe der Erfindung

- Trotz neuer Ansätze sowohl bei der Behandlung von Prostatabeschwerden als auch zur Steuerung der Blasenfunktion bleibt die Entwicklung effizienter und verträglicher Therapien eine Herausforderung. Dies gilt insbesondere bei Vorliegen von Prostatabeschwerden wie der benignen Prostatahyperplasie oder einer Prostatitis und  
25 besonders auch bei gleichzeitigem Vorliegen von Blasenfunktionsstörungen.

Mit der vorliegenden Erfindung soll ein Beitrag zur besseren Therapie der betroffenen Patienten geschaffen werden.

Eine Aufgabe der Erfindung besteht daher darin, eine Medikation zu schaffen für Patienten mit Prostatabeschwerden, insbesondere benigner Prostatahyperplasie oder einer Prostatitis.

5 Eine weitere Aufgabe besteht darin, eine Medikation zu schaffen für Patienten mit Prostatabeschwerden, die zu einer besseren Steuerung der Blasenfunktion beiträgt.

Eine weitere Aufgabe betrifft eine Medikation zur Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie und/oder Prostatitis bei gleichzeitigem Vorliegen einer Blasenfunktionsstörung wie beispielsweise Stressinkontinenz, Dranginkontinenz,  
10 Mischinkontinenz oder hyperaktive Blase ohne Dranginkontinenz oder mit Dranginkontinenz.

Dafür wird eine pharmazeutische Zusammensetzung vorgestellt, die sowohl die Vorteile der alpha Antagonisten zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie oder Prostatiden  
15 als auch diejenigen der beta-3-Adrenozeptor-Agonisten zur Steuerung der Blasenfunktion in einer die damit zusammenhängenden Irritationen begünstigender Art und Weise miteinander verbinden soll.

### **Beschreibung der Erfindung**

20 Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine neue pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die (a) wenigstens einen alpha Antagonisten in einer pharmazeutisch wirksamen Menge und/oder einem 5-alpha Reduktase-Hemmer in einer pharmazeutisch wirksamen Menge und (b) wenigstens einen beta-3-Adrenozeptor-Agonisten in einer pharmazeutisch wirksamen Menge als aktive Bestandteile aufweist.

25

#### **a) aktive Komponenten**

Bei der Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform soll im Weiteren aus Gründen der Klarheit eine gewisse Terminologie verwendet werden. Eine derartige Terminologie soll die angeführte Ausführungsform sowie alle technischen Äquivalente umfassen, die auf  
30 ähnliche Weise für einen ähnlichen Zweck zur Erzielung eines ähnlichen Ergebnisses

wirken. In dem Ausmaß, in dem irgendeine pharmazeutisch aktive Verbindung offenbart oder beansprucht wird, ist es ausdrücklich beabsichtigt, dass alle aktiven Metaboliten, die in vivo erzeugt werden, eingeschlossen sind, und es ist ausdrücklich beabsichtigt, dass alle Enantiomere, Diastereomere oder Tautomere eingeschlossen sind, wenn die Verbindung in einer enantiomeren, diastereomeren oder tautomeren Form vorliegen kann. Dabei ist selbstverständlich das pharmakologisch wirksamste und nebenwirkungsfreieste Isomer bevorzugt. Ebenfalls eingeschlossen sind pharmakologisch annehmbare Salze derselben. Beispiele für pharmazeutisch wirksame Salze für jede der Verbindungen, die Gegenstand dieser Beschreibung sind, schließen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Salze ein, die aus pharmazeutisch annehmbaren Säuren oder Basen, einschließlich organischer und anorganischer Säuren und Basen, hergestellt sind. Wenn die zur Verwendung bevorzugte Verbindung basisch ist, können Salze aus pharmazeutisch annehmbaren Säuren hergestellt werden. Bei der Auswahl des bevorzugtesten Salzes, bzw. zur Klärung ob ein Salz oder die Neutralverbindung eingesetzt wird, werden u.a. Eigenschaften wie Bioverfügbarkeit, Herstellbarkeit, Verarbeitbarkeit und Lagerfähigkeit berücksichtigt. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Säuren umfassen Essig-, Benzolsulfon- (Besylat-), Benzoe-, p-Bromphenylsulfon-, Camphersulfon-, Kohlen-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Bromwasserstoff-, Chlorwasser-, Jodwasserstoff-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon- (Mesylat-), Mucin-, Salpeter-, Oxal-, Pamoat-, Pantothen-, Phosphor-, Bernstein-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Beispiele für derartige pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Acetat, Benzoat, Hydroxybutyrat, Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butin-1,4-dioat, Caproat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Fumarat, Glycollat, Heptanoat, Hexin-1,6-dioat, Hydroxybenzoat, Iodid, Lactat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methoxybenzoat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, Naphthalin-1-sulfonat, Naphthalin-2-sulfonat, Oxalat, Phenylbutyrat, Phenylpropionat, Phosphat, Phthalat, Phenylacetat, Propansulfonat, Propiolat, Propionat, Pyrophosphat, Pyrosulfat, Sebacat, Suberat, Succinat, Sulfat, Sulfit, Sulfonat, Tartrat, Xylolsulfonat und dergleichen.



In dem Ausmaß, wie es zur Vervollständigung erforderlich ist, werden die Synthese der Verbindungen, für die Stand der Technik angeführt wird, und deren Dosierungen ausdrücklich durch Bezugnahme auf den an der entsprechenden Stelle zitierten Stand der Technik aufgenommen.

5

Der alpha Antagonist wird bevorzugt aus der folgenden Gruppe ausgewählt: aa) Alfuzosin, ab) Bunazosin, ad) Doxazosin, ae) Indoramin, af) Naftopidil, ag) Prazosin, ah) Tamsulosin, ai) Terazosin, aj) Urapidil und ak) Silodosin (KMD 3213), am) Moxisylyte, an) Metazosin, ao) Fiduxosin, ap) Upidosin, aq) SNAP-5089 (5-(N-(3-(4,4-Diphenylpiperidin-1-yl)propyl)carbamoyl)-2,6-dimethyl-4(R)-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylsäuremethylester), ar) AIO-8507L, as) SL-890591((2-(3-(4-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propylamino)pyrimidin-4-carboxamid fumarat), at) RS-100329 (5-Methyl-3-(3-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)propyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion hydrochlorid).

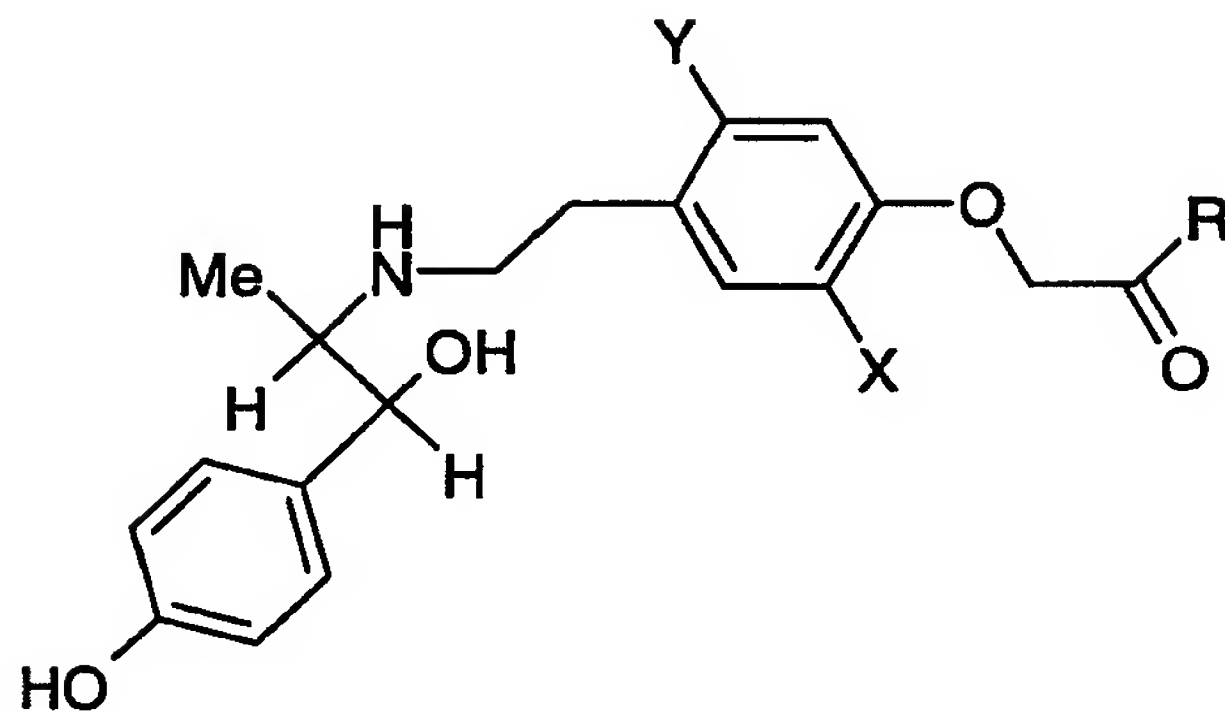
15

Einzelheiten zu den Verbindungen können dem Stand der Technik entnommen werden.

Tamsulosin wird bevorzugt in Form des Hydrochlorids eingesetzt.

20 Als 5-alpha-Reduktase-Hemmer kann bevorzugt au) Finasterid und/oder av) Dutasterid verwendet werden.

Die zweite Komponente umfasst einen oder mehrere beta-3-Adrenorezeptor-Agonisten. Dieser wird (Diese werden) bevorzugt aus der folgenden Gruppe ausgewählt:



mit

1) X = Br, Y = H, R = OH

2-[2-Brom-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]essigsäure,

2) X = Cl, Y = H, R = OH

2-[2-Chlor-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]essigsäure,

3) X = Y = Cl, R = OH

2-[2,5-Dichlor-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]essigsäure,

4) X = Y = H, R = OH

2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure,

5) X = OH; Y = H; R = OH

2-[2-Hydroxy-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]essigsäure,

6) X = Cl; Y = H, R = OEt

Ethyl-2-[2-chlor-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetat,

7) X = Cl; Y = Cl, R = OEt

5 Ethyl-2-[2,5-dichlor-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetat,

8) X = Me; Y = Me, R = OEt (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat,

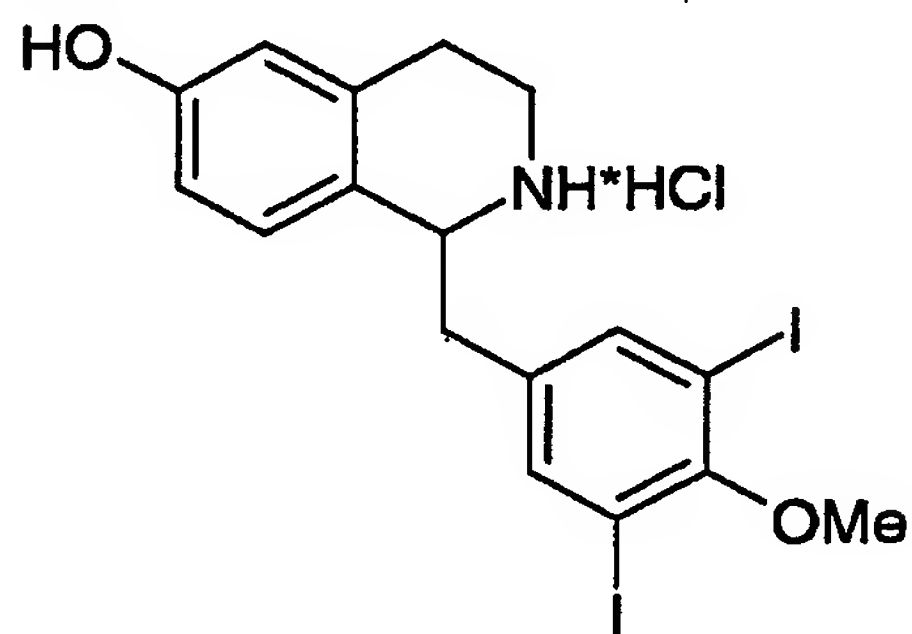
10

9) X = Me; Y = Me, R = OH

(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure,

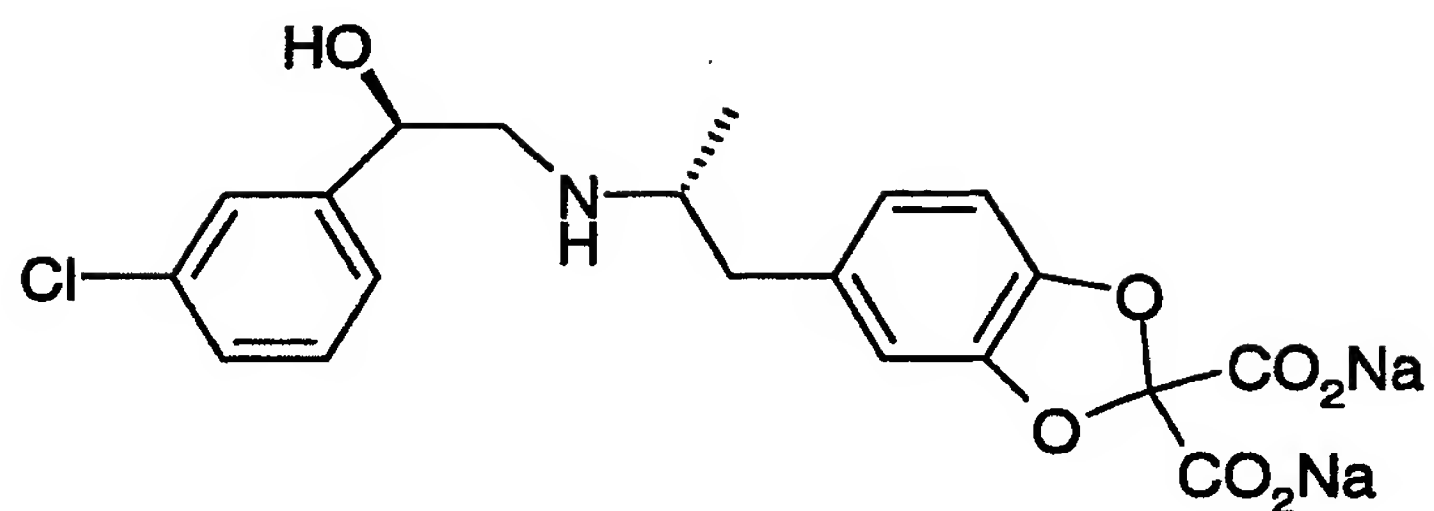
15 Details zu den vorstehend genannten Verbindungen 1 bis 9 finden sich in der WO 00/02846.

10)



20 Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

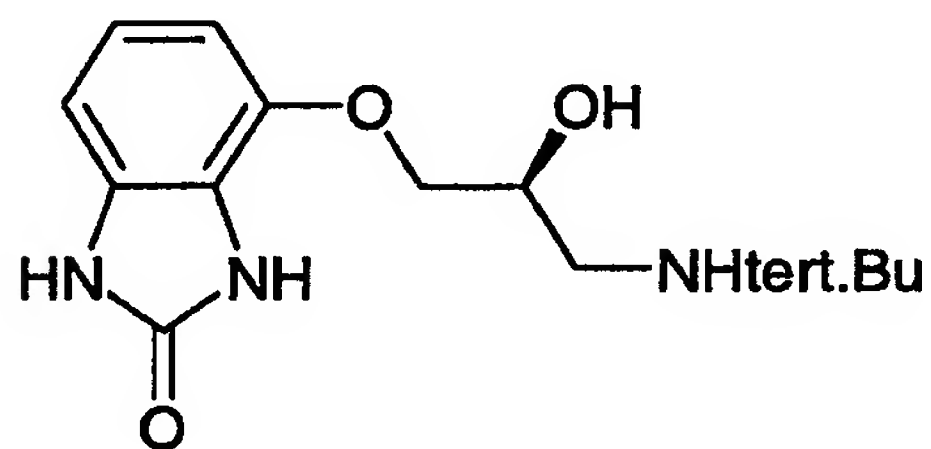
11)



Dinatrium-([R,R]-5-2-[[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]-amino]propyl)-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxylat

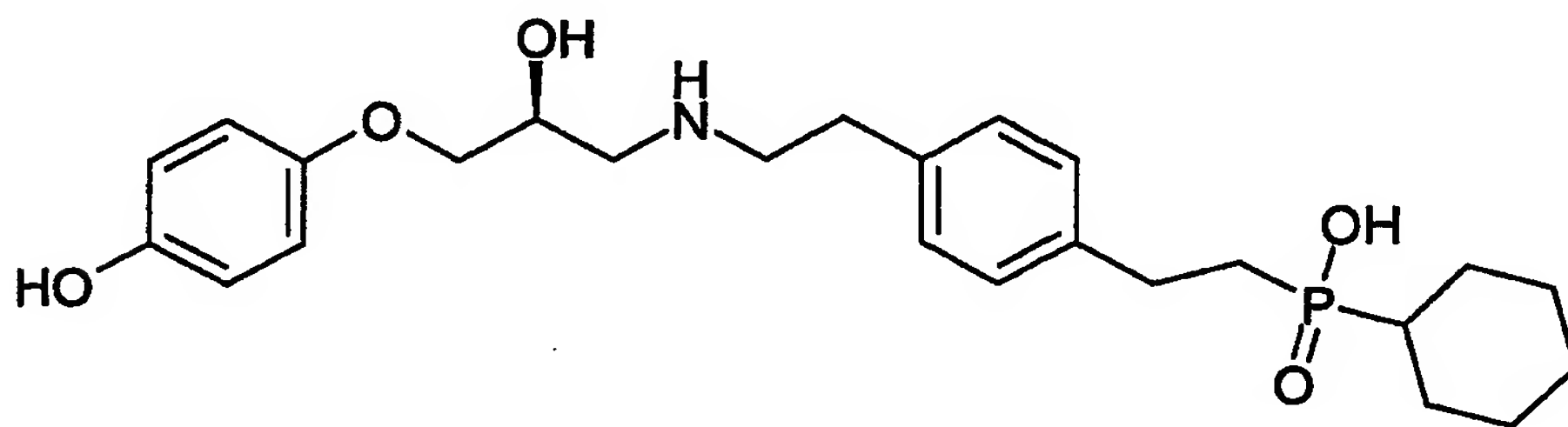
- 5 Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in J. Med. Chem. 44 (2001) 1456 oder im Journal of Urology 165 (2001) 240.

12)



- 10 Nähere Angaben zu dieser Substanz, die auch als CGP 12177A bekannt ist, finden sich im Journal of Urology 165 (2001) 240 oder im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

13)

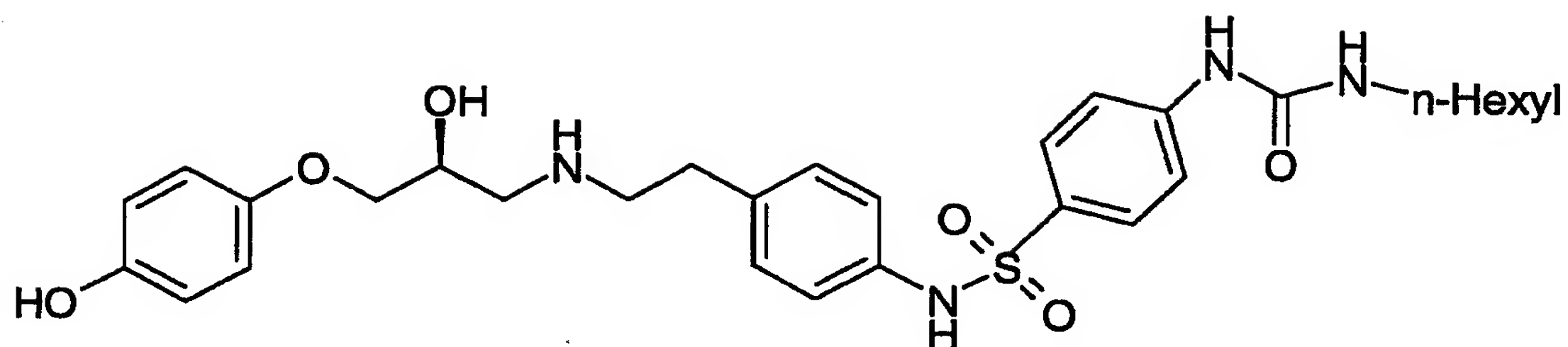


- 15 Nähere Angaben zu dieser Substanz, die auch als SB 226552 bekannt ist, finden sich im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.



12

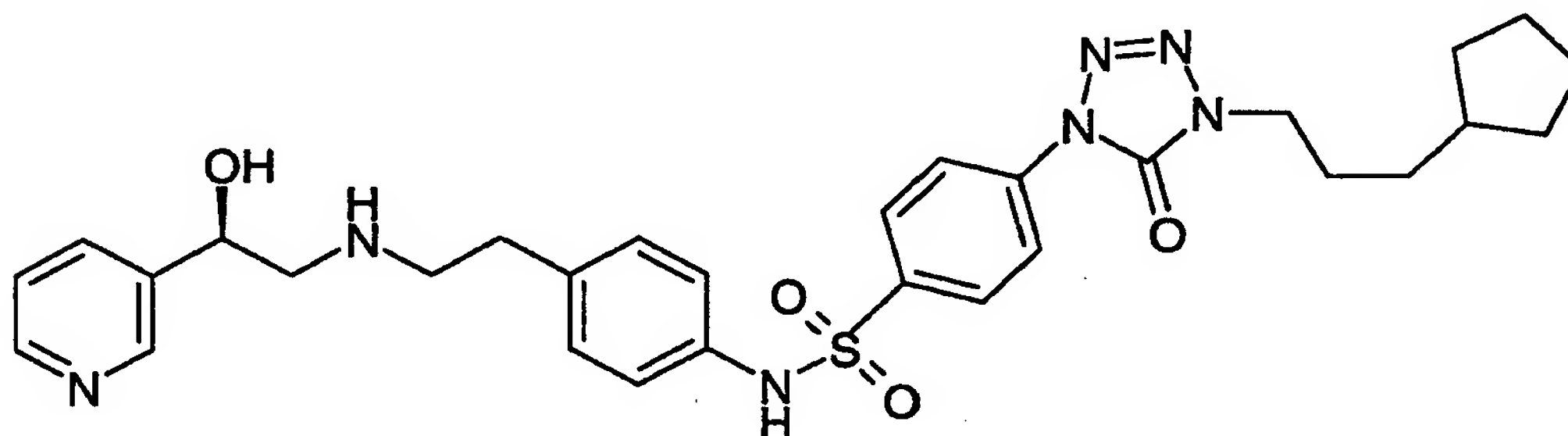
14)



Nähere Angaben zu dieser Substanz, die auch als L755507 bekannt ist, finden sich im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

5

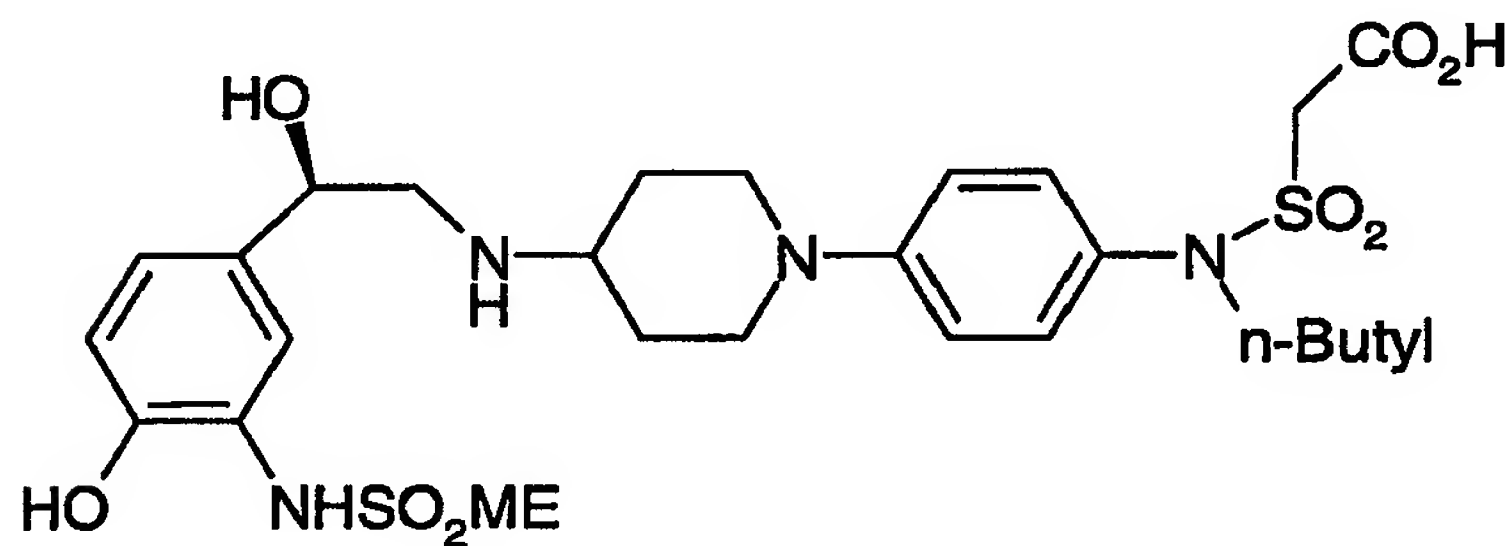
15)



Nähere Angaben zu dieser Substanz, die auch als L 770664 bekannt ist, finden sich im J. J. Med. Chem. 44 (2001) 1456.

10

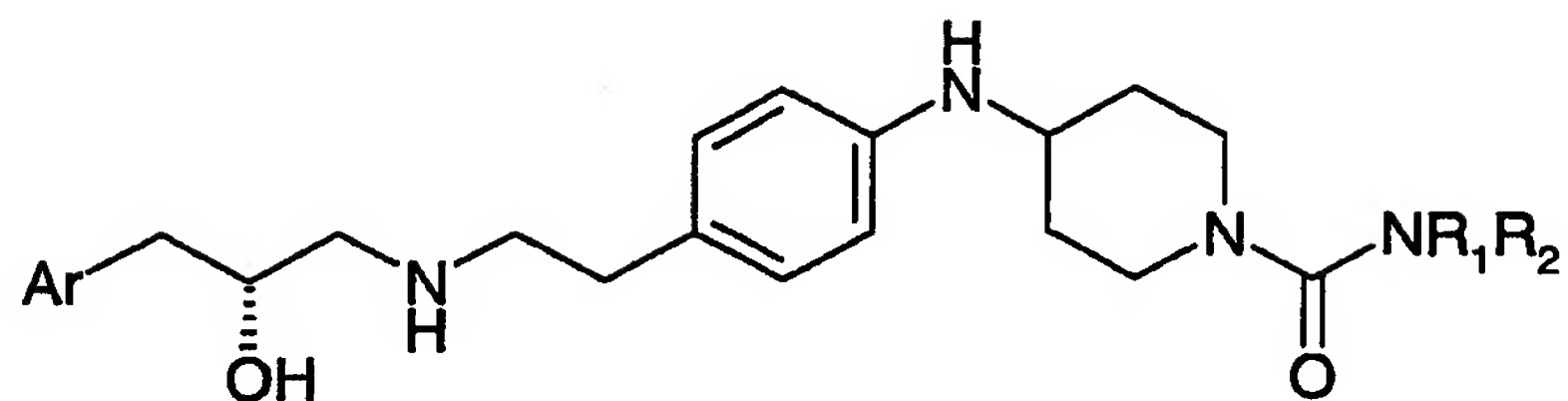
16)



Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich im J. Med. Chem. 44 (2001) 1456 oder in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (2001) 2045.

15

17)

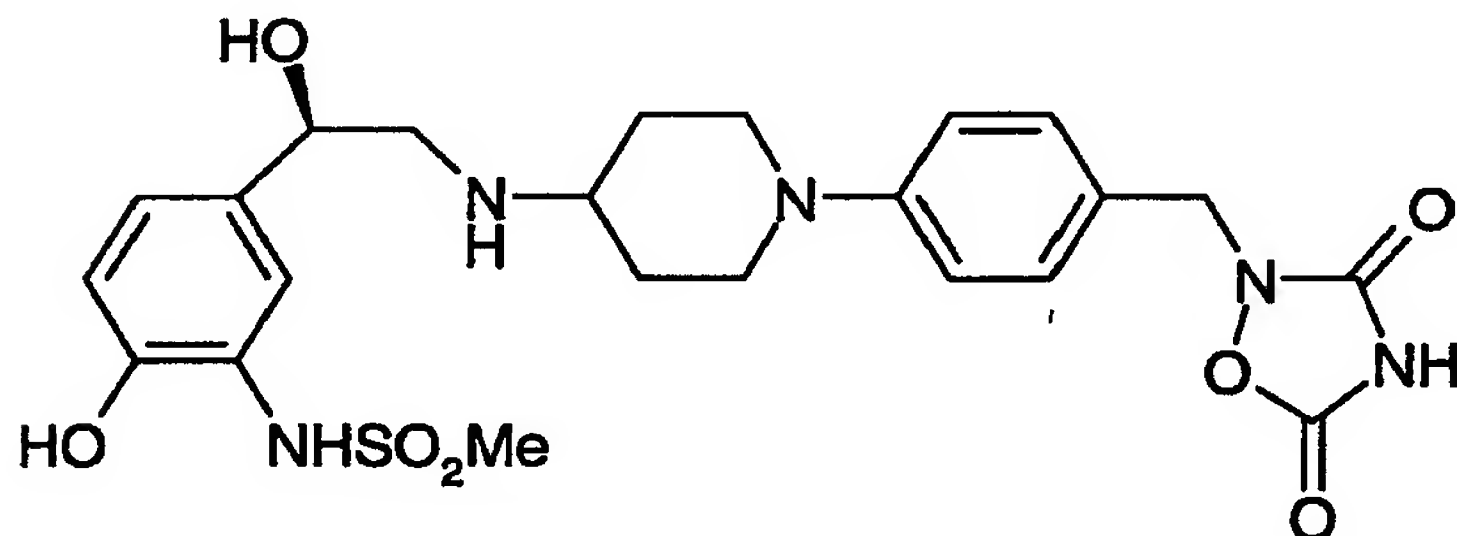


mit

- 1) Ar = 4-OHPh-O-, R1 = Octyl, R2 = H
- 2) Ar = 4-OH,3-Methylsulfonylamidophenyl-O-, R1 = 2,5-diFbenzyl, R2 = H
- 3) Ar = 4-OH,3-Methylsulfonylamidophenyl, R1 = 2,5-diFbenzyl, R2 = H

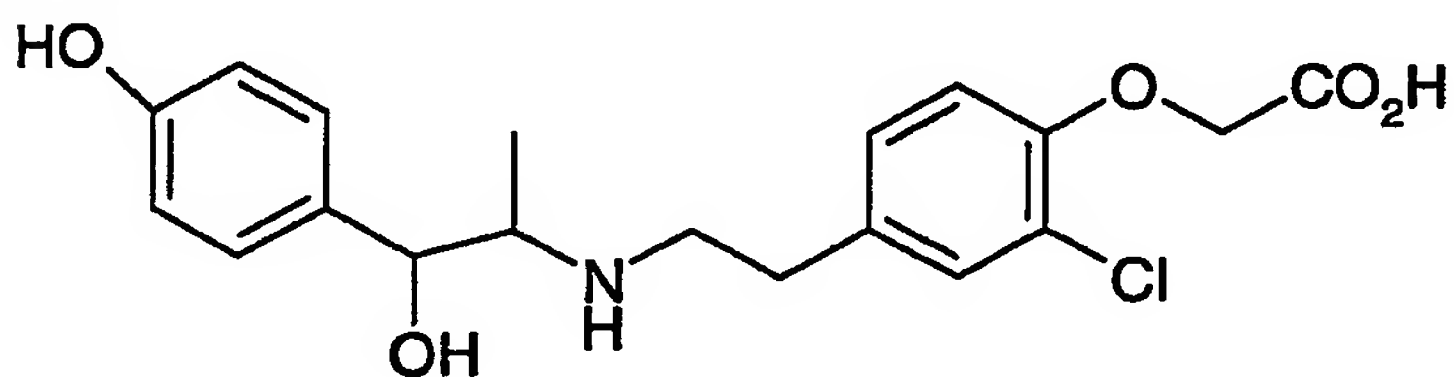
Nähere Angaben zu diesen Substanzen finden sich in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2000) 3123.

10 18)



Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 981.

15 19)

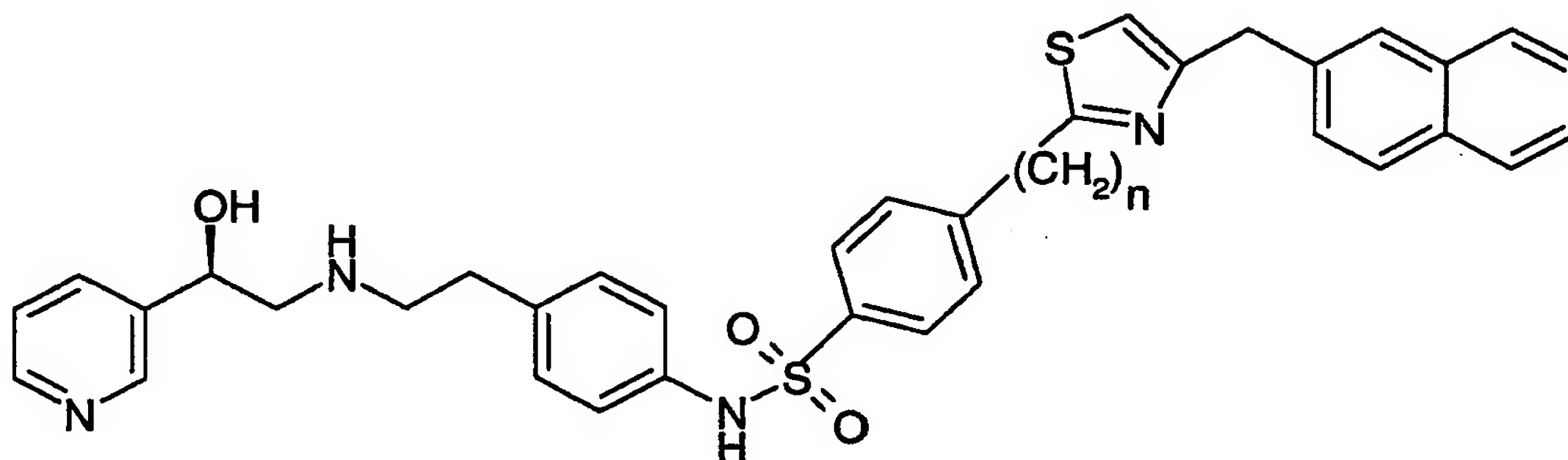


2-[2-chlor-4-(2-[[[(1S,  
methylethyl]amino}ethyl)phenoxy]essigsäure

2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-

Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Med. Chem. 46 (2003) 105.

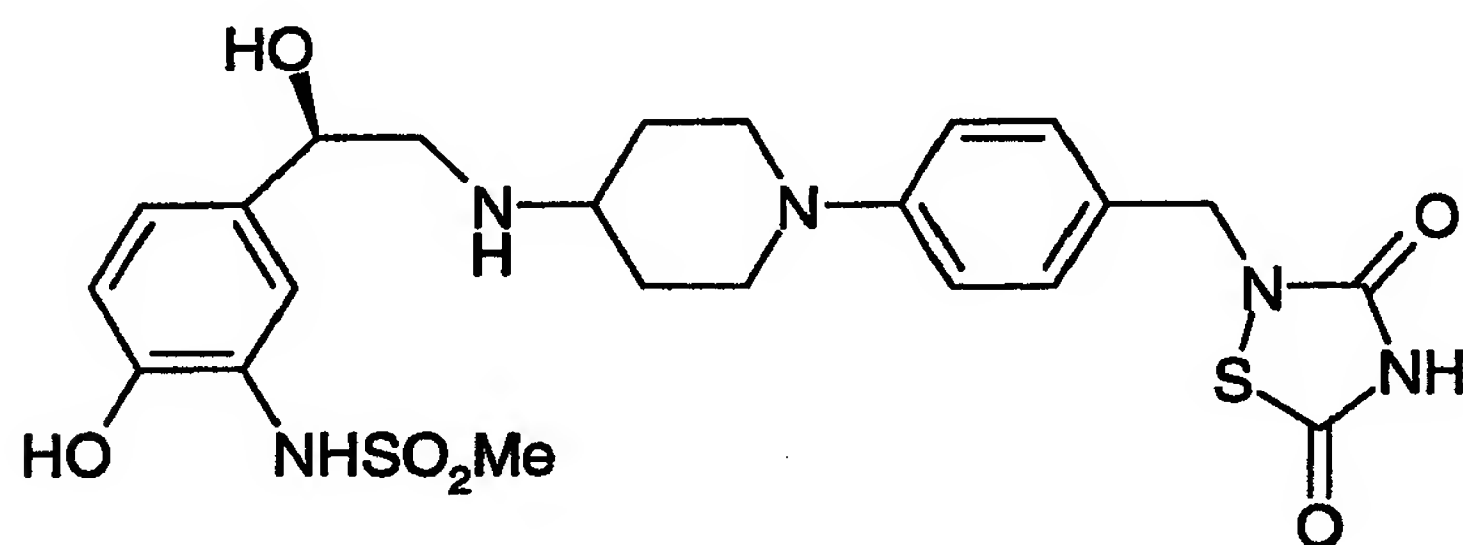
20)



5  $n = 0$  oder 1

Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971.

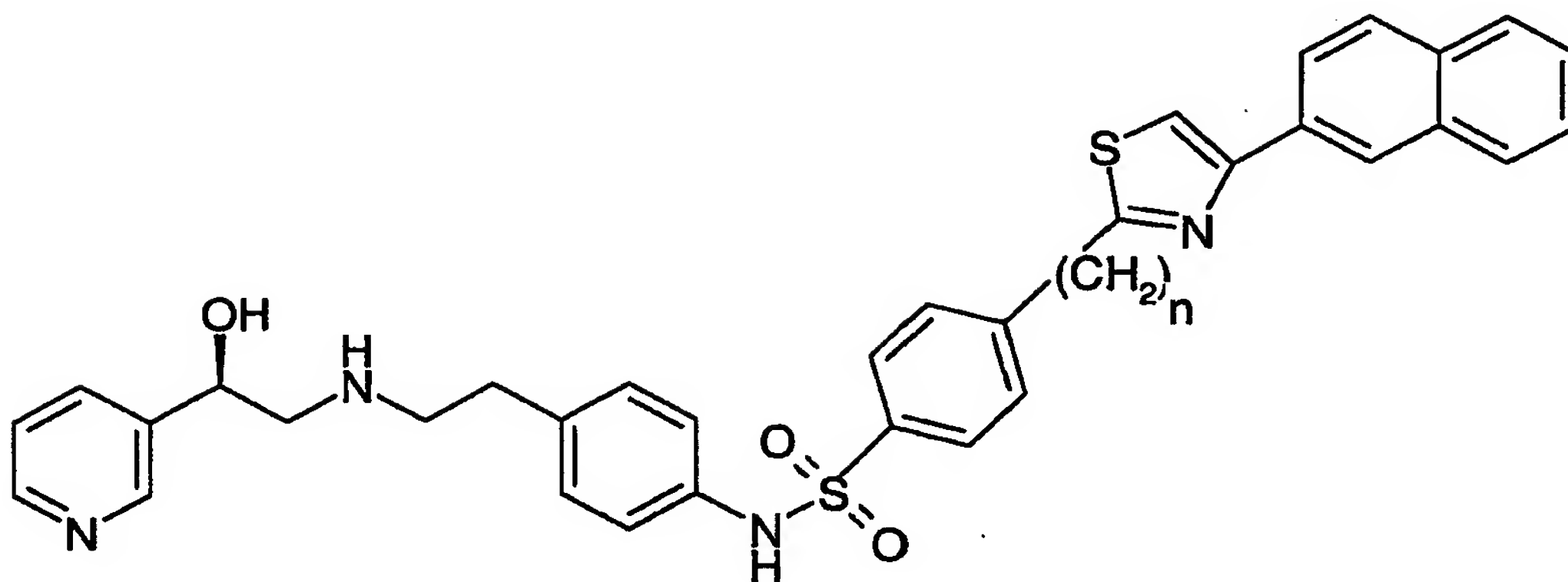
21)



10

Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 757.

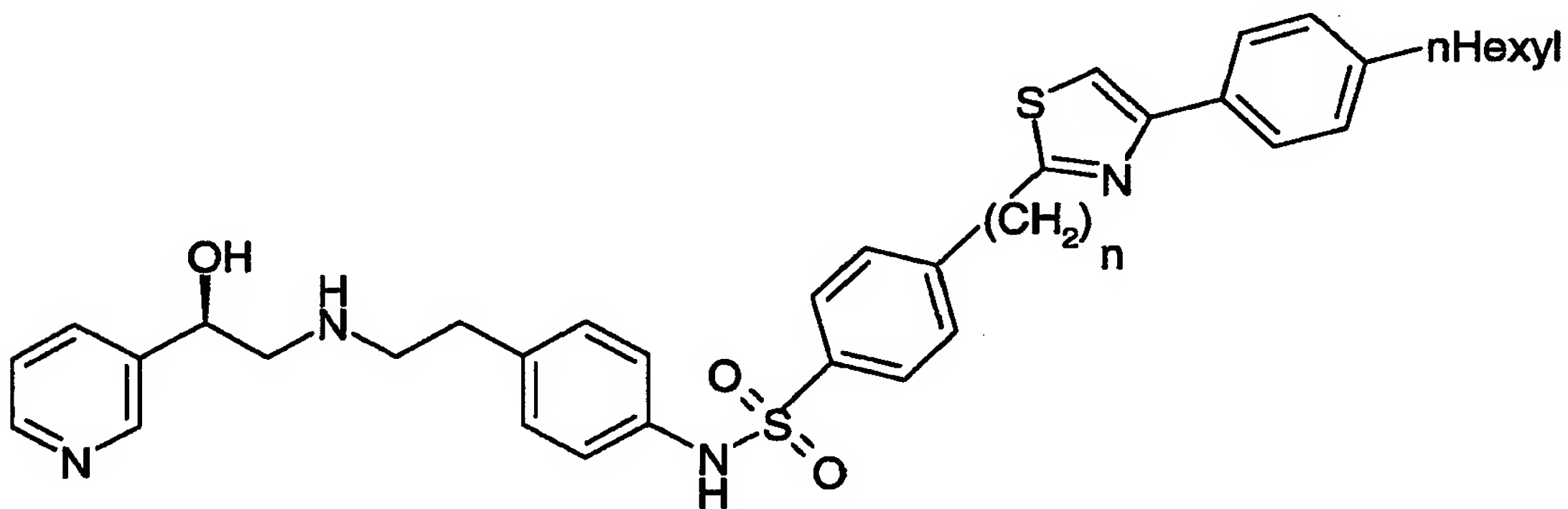
22)

 $n = 0$  oder 1

Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000)

5 1971.

23)



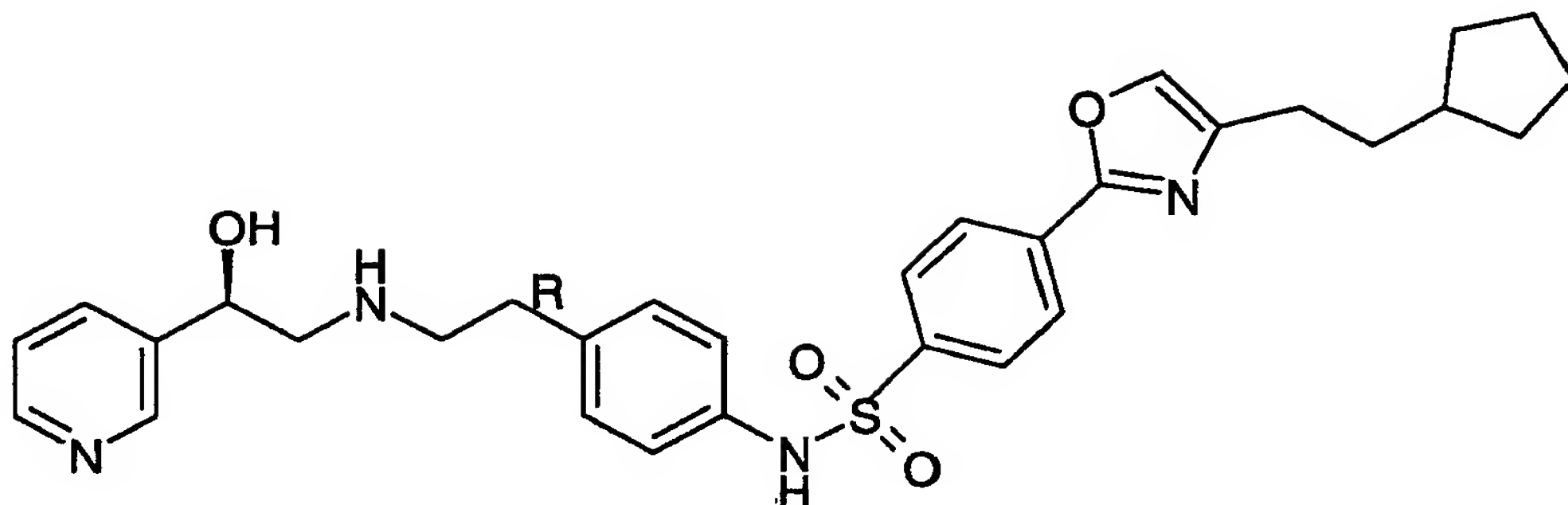
Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000)

10 1971.



16

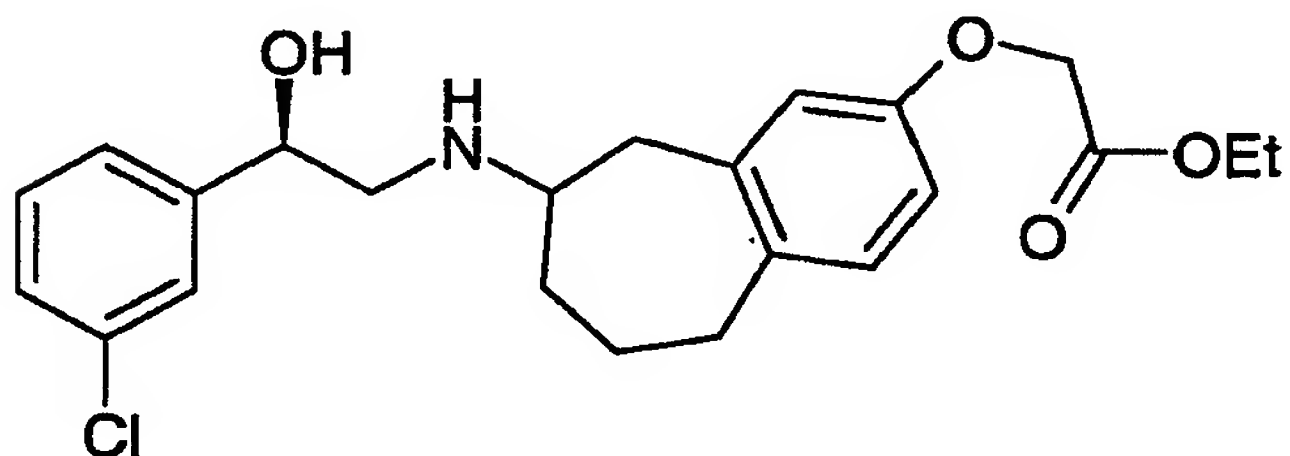
24)



Nähere Angaben zu dieser Substanz finden sich in den Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000)1531.

5

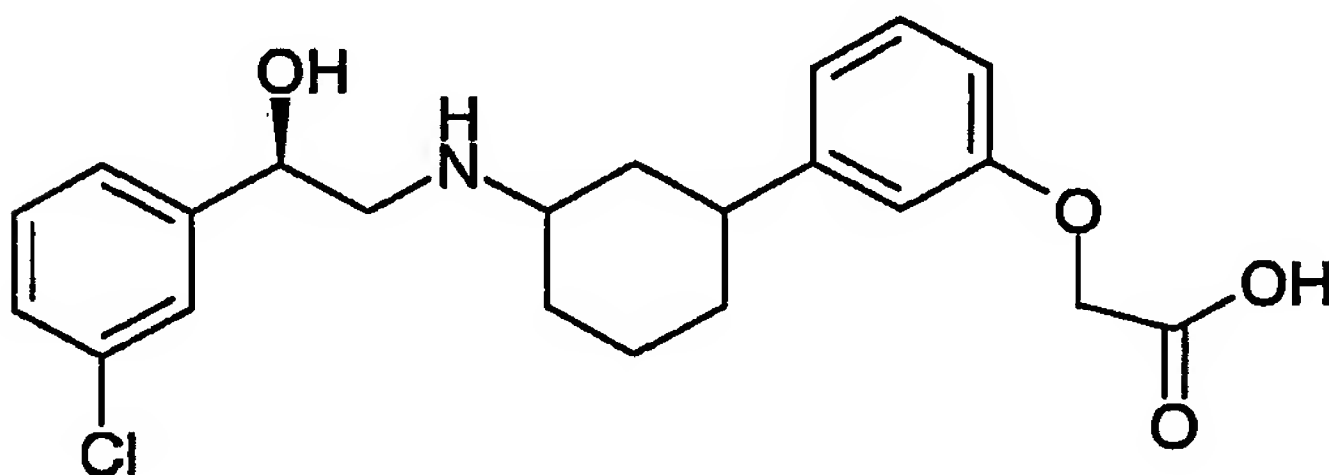
25)



FK175

10 [R-(R\*,S\*)]- [[8-[[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-2-yl]oxy]-essigsäureethyl ester, hydrochloride,

26)



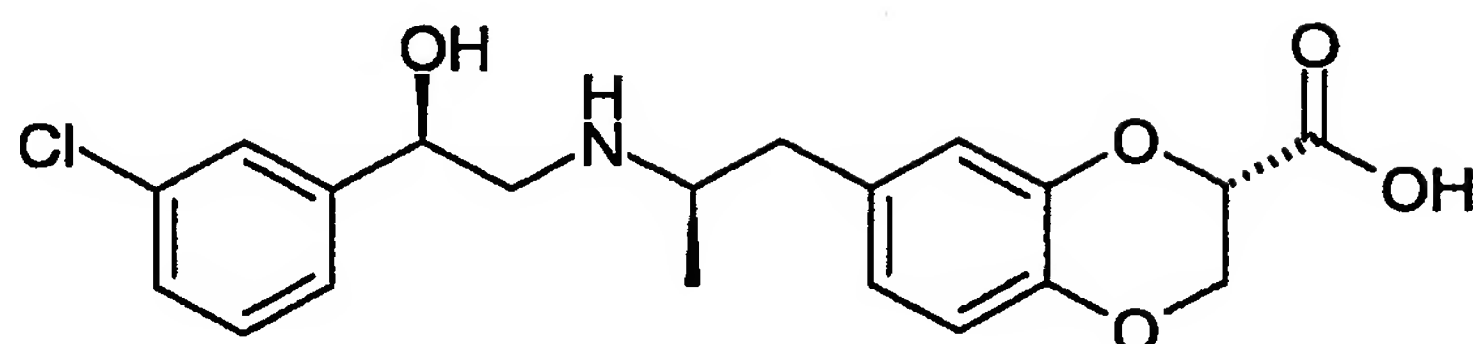
GS-332

15 [1S-[1 $\alpha$ ,3 $\beta$ (S\*)]]- 3-[3-[[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]cyclohexyl]phenoxy]-

essigsäure, mononatriumsalz,

27)

5



10

Nähere Angaben zu dieser auch als N-5984 bekannten Verbindung finden sich in der Literatur.

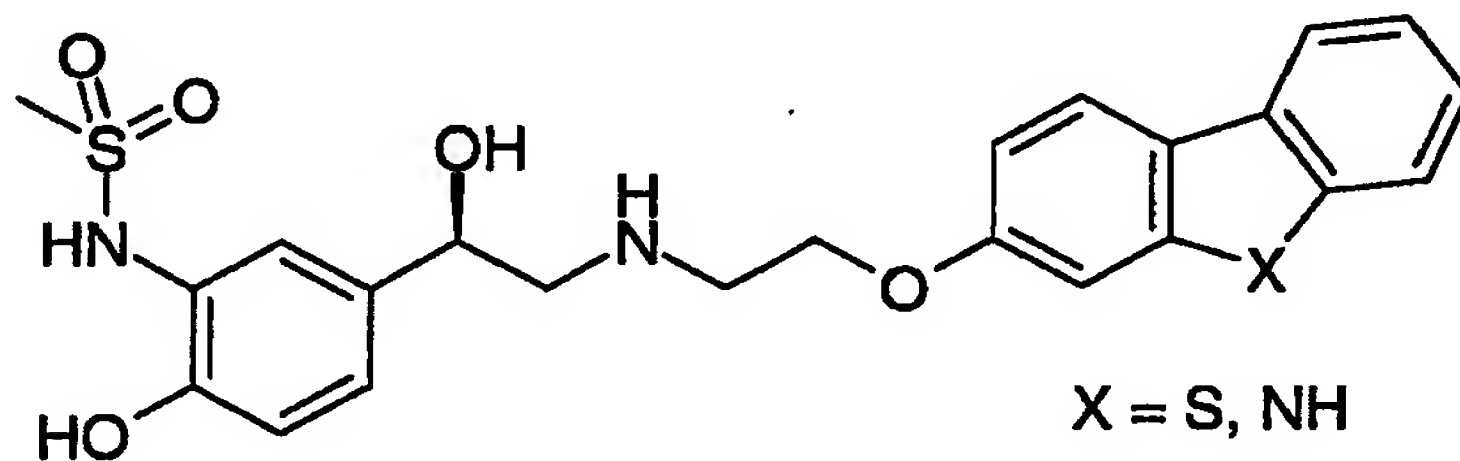
28) 2- (3- { [2- (3-Chlorophenyl)-2R-hydroxyl-ethylamino] ethylamino} phenyl) furan-3-carboxylsäure. Nähere Angaben zu dieser Verbindung finden sich in der Literatur.

15

29) 2- (3- { [2- (3-Chlorophenyl)-2R-hydroxyl-ethylamino] ethylamino} phenyl) thiophene-3-carboxylsäure. Angaben zu dieser Verbindung finden sich in der Literatur.

30)

20

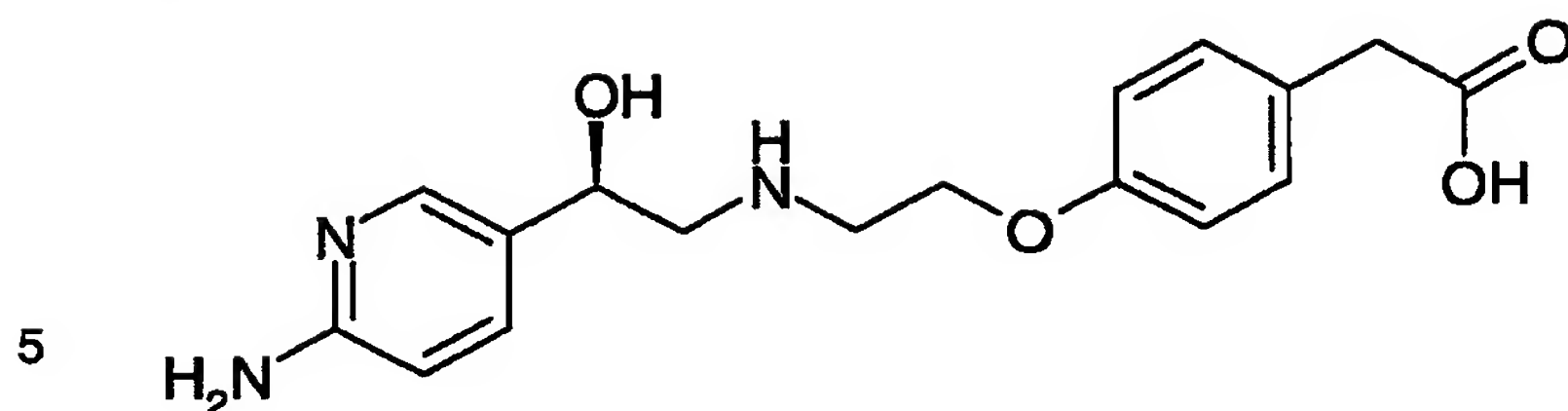


25

Nähere Angaben zu dieser auch als SB-418790 bekannten Verbindung finden sich in der Literatur.

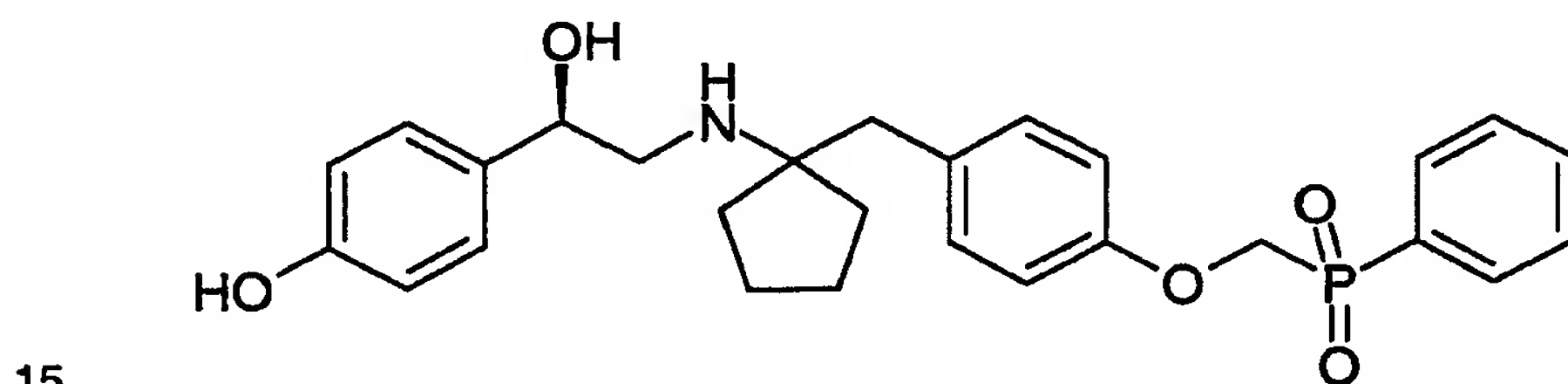
18

31)



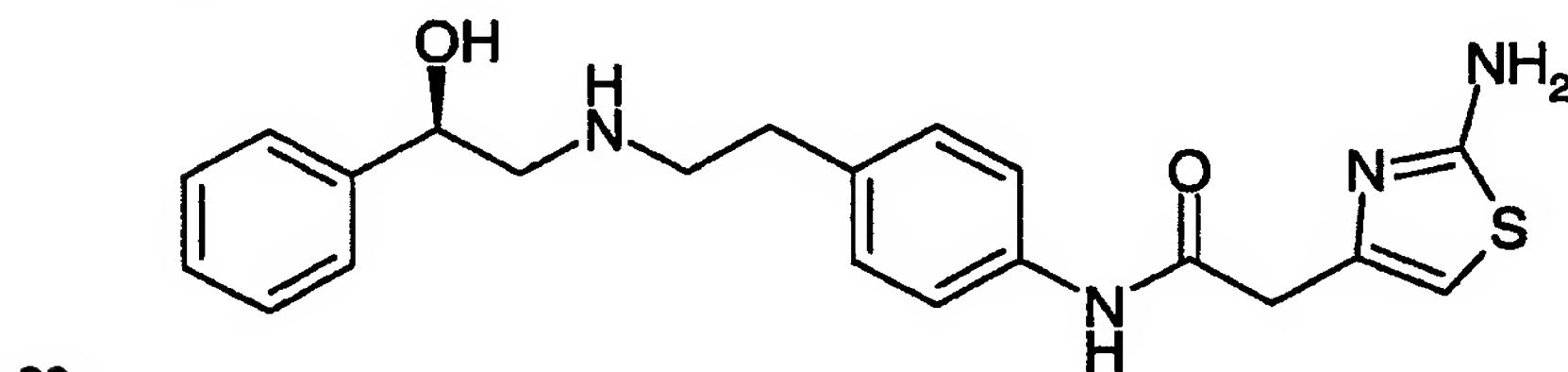
Nähere Angaben zu dieser auch als CP-331684 bekannten Verbindung finden sich in der Literatur.

10 32)



Nähere Angaben zu dieser auch als SB-251023 bekannten Verbindung finden sich in der Literatur.

33)

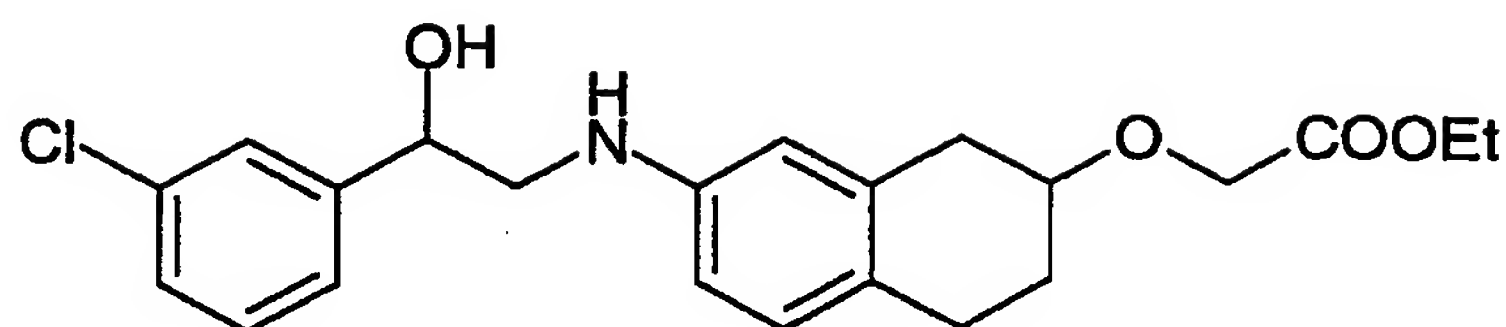


Nähere Angaben zu dieser Verbindung, (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[2-(hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetanilid, finden sich in der Literatur WO 03/037881.

34)

25 (S)-4-[2-Hydroxy-3-[[2-[4-(5-carbamoyl-2-pyridyloxy)phenyl]-1,1-dimethyl-ethyl]amino]-propoxy]-carbazol (LY 377604).

35)



Diese Verbindung ist auch unter dem Namen SR 58611 bekannt.

5

Am bevorzugtesten sind:

(-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat,

(-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-

10 2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid,

(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure

oder anderen pharmakologisch annehmbaren Salzen derselben.

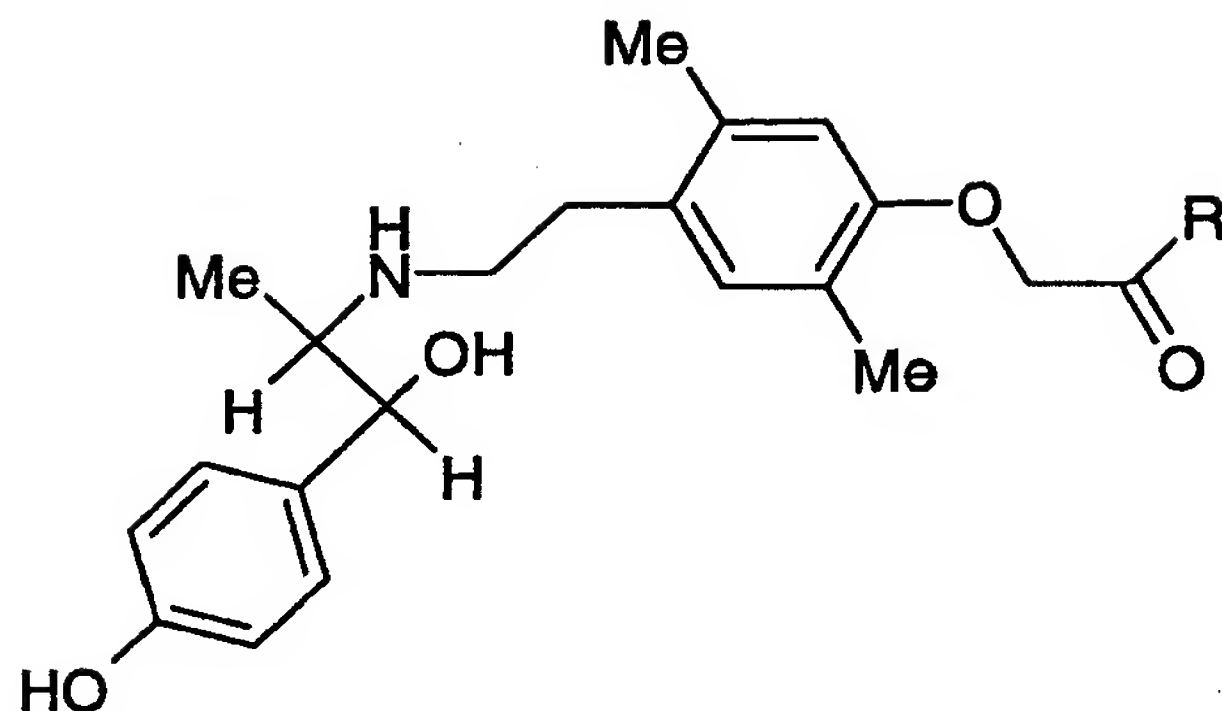
15 Besonders interessante Vertreter an beta-3-Adrenozeptor-Agonisten sind (-)-Ethyl-2-[4-(2-  
 {[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-  
 dimethylphenoxy]acetat oder (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-  
 methylethyl]-amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure, die Enantiomere, andere  
 Diastereoisomere derselben und pharmakologisch aktive Salze derselben.

20

Diese Verbindungen sind in der WO 00/02846 oder der WO 2003024916 offenbart.

Diese zwei zuletzt namentlich genannten Verbindungen werden durch die folgende Formel  
 II dargestellt, die im Fall von Widersprüchlichkeiten gegenüber dem vorstehenden Namen  
 25 vorherrschen soll:





bei R = OEt: (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat, vorzugsweise das Monohydrat,

- 5 bei R = OH: (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.

- Besonders bevorzugte Kombinationen umfassen eine Kombination von (a) Tamsulosin  
entweder in seiner enantiomeren oder racemischen Form oder pharmakologisch  
10 annehmbare Salze desselben oder jegliche aktive Metaboliten desselben und (b)  
mindestens eine der folgenden Verbindungen: (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-  
hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat, (-)-Ethyl-2-  
[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-  
dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid, (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-  
15 hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure oder  
jegliche andere pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive  
Metaboliten derselben.

- Weitere besonders bevorzugte Kombinationen umfassen eine Kombination von (a)  
20 Finasterid entweder in seiner enantiomeren oder racemischen Form oder pharmakologisch  
annehmbare Salze desselben oder jegliche aktive Metaboliten desselben und (b)  
mindestens eine der folgenden Verbindungen: (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-  
hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat, (-)-Ethyl-2-

[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid, (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure oder jegliche andere pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive  
5 Metaboliten derselben.

Weitere besonders bevorzugte Kombinationen umfassen eine Kombination von (a) Dutasterid entweder in seiner enantiomeren oder racemischen Form oder pharmakologisch annehmbare Salze desselben oder jegliche aktive Metaboliten desselben und (b)  
10 mindestens eine der folgenden Verbindungen: (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat, (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid, (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure oder  
15 jegliche andere pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive Metaboliten derselben.

Weitere besonders bevorzugte Dreier-Kombinationen umfassen eine Kombination von (a) Tamsulosin bzw. dessen Hydrochlorid und Finasterid entweder in deren enantiomeren  
20 oder racemischen Form oder pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive Metaboliten desselben und (b) mindestens eine der folgenden Verbindungen: (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat, (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid, (-)-2-[4-(2-  
25 {[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure oder jegliche andere pharmakologisch annehmbare Salze derselben oder jegliche aktive Metaboliten derselben.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Erfindung jede einzelne der  
30 nachfolgend genannten Kombinationen umfasst: (aa, 1); (ab, 1); (ac, 1); (ad, 1); (ae, 1); (af,

1); (ag, 1); (ah, 1); (ai, 1); (aj, 1); (ak,1); (al, 1); (am,1); (an,1); (ao,1); (ap,1); (aq,1); (ar,1);  
 (as,1); (at,1); (au,1); (av,1); (aa, 2); (ab, 2); (ac, 2); (ad, 2); (ae, 2); (af, 2); (ag, 2); (ah, 2);  
 (ai, 2); (aj, 2); (ak,2); (al, 2); (am,2); (an,2); (ao,2); (ap,2); (aq,2); (ar,2); (as,2); (at,2);  
 (au,2); (av,2); (aa, 3); (ab, 3); (ac, 3); (ad, 3); (ae, 3); (af, 3); (ag, 3); (ah, 3); (ai, 3); (aj, 3);  
 5 (ak,3); (al, 3); (am,3); (an,3); (ao,3); (ap,3); (aq,3); (ar,3); (as,3); (at,3); (au,3); (av,3); (aa,  
 4); (ab, 4); (ac, 4); (ad, 4); (ae, 4); (af, 4); (ag, 4); (ah, 4); (ai, 4); (aj, 4); (ak,4); (al, 4);  
 (am,4); (an,4); (ao,4); (ap,4); (aq,4); (ar,4); (as,4); (at,4); (au,4); (av,4); (aa, 5); (ab, 5); (ac,  
 5); (ad, 5); (ae, 5); (af, 5); (ag, 5); (ah, 5); (ai, 5); (aj, 5); (ak,5); (al, 5); (am,5); (an,5);  
 (ao,5); (ap,5); (aq,5); (ar,5); (as,5); (at,5); (au,5); (av,5); (aa, 6); (ab, 6); (ac, 6); (ad, 6); (ae,  
 10 6); (af, 6); (ag, 6); (ah, 6); (ai, 6); (aj, 6); (ak,6); (al, 6); (am,6); (an,6); (ao,6); (ap,6);  
 (aq,6); (ar,6); (as,6); (at,6); (au,6); (av,6); (aa, 7); (ab, 7); (ac, 7); (ad, 7); (ae, 7); (af, 7);  
 (ag, 7); (ah, 7); (ai, 7); (aj, 7); (ak,7); (al, 7); (am,7); (an,7); (ao,7); (ap,7); (aq,7); (ar,7);  
 (as,7); (at,7); (au,7); (av,7); (aa, 8); (ab, 8); (ac, 8); (ad, 8); (ae, 8); (af, 8); (ag, 8); (ah, 8);  
 (ai, 8); (aj, 8); (ak,8); (al, 8); (am,8); (an,8); (ao,8); (ap,8); (aq,8); (ar,8); (as,8); (at,8);  
 15 (au,8); (av,8); (aa, 9); (ab, 9); (ac, 9); (ad, 9); (ae, 9); (af, 9); (ag, 9); (ah, 9); (ai, 9); (aj, 9);  
 (ak,9); (al, 9); (am,9); (an,9); (ao,9); (ap,9); (aq,9); (ar,9); (as,9); (at,9); (au,9); (av,9); (aa,  
 10); (ab, 10); (ac, 10); (ad, 10); (ae, 10); (af, 10); (ag, 10); (ah, 10); (ai, 10); (aj, 10);  
 (ak,10); (al, 10); (am,10); (an,10); (ao,10); (ap,10); (aq,10); (ar,10); (as,10); (at,10);  
 (au,10); (av,10); (aa, 11); (ab, 11); (ac, 11); (ad, 11); (ae, 11); (af, 11); (ag, 11); (ah, 11);  
 20 (ai, 11); (aj, 11); (ak,11); (al, 11); (am,11); (an,11); (ao,11); (ap,11); (aq,11); (ar,11);  
 (as,11); (at,11); (au,11); (av,11); (aa, 12); (ab, 12); (ac, 12); (ad, 12); (ae, 12); (af, 12); (ag,  
 12); (ah, 12); (ai, 12); (aj, 12); (ak,12); (al, 12); (am,12); (an,12); (ao,12); (ap,12); (aq,12);  
 (ar,12); (as,12); (at,12); (au,12); (av,12); (aa, 13); (ab, 13); (ac, 13); (ad, 13); (ae, 13); (af,  
 13); (ag, 13); (ah, 13); (ai, 13); (aj, 13); (ak,13); (al, 13); (am,13); (an,13); (ao,13); (ap,13);  
 25 (aq,13); (ar,13); (as,13); (at,13); (au,13); (av,13); (aa, 14); (ab, 14); (ac, 14); (ad, 14); (ae,  
 14); (af, 14); (ag, 14); (ah, 14); (ai, 14); (aj, 14); (ak,14); (al, 14); (am,14); (an,14); (ao,14);  
 (ap,14); (aq,14); (ar,14); (as,14); (at,14); (au,14); (av,14); (aa, 15); (ab, 15); (ac, 15); (ad,  
 15); (ae, 15); (af, 15); (ag, 15); (ah, 15); (ai, 15); (aj, 15); (ak,15); (al, 15); (am,15);  
 (an,15); (ao,15); (ap,15); (aq,15); (ar,15); (as,15); (at,15); (au,15); (av,15); (aa, 16); (ab,  
 30 16); (ac, 16); (ad, 16); (ae, 16); (af, 16); (ag, 16); (ah, 16); (ai, 16); (aj, 16); (ak,16); (al,

16); (am,16); (an,16); (ao,16); (ap,16); (aq,16); (ar,16); (as,16); (at,16); (au,16); (av,16);  
 (aa, 17); (ab, 17); (ac, 17); (ad, 17); (ae, 17); (af, 17); (ag, 17); (ah, 17); (ai, 17); (aj, 17);  
 (ak,17); (al, 17); (am,17); (an,17); (ao,17); (ap,17); (aq,17); (ar,17); (as,17); (at,17);  
 (au,17); (av,17); (aa, 18); (ab, 18); (ac, 18); (ad, 18); (ae, 18); (af, 18); (ag, 18); (ah, 18);  
 5 (ai, 18); (aj, 18); (ak,18); (al, 18); (am,18); (an,18); (ao,18); (ap,18); (aq,18); (ar,18);  
 (as,18); (at,18); (au,18); (av,18); (aa, 19); (ab, 19); (ac, 19); (ad, 19); (ae, 19); (af, 19); (ag,  
 19); (ah, 19); (ai, 19); (aj, 19); (ak,19); (al, 19); (am,19); (an,19); (ao,19); (ap,19); (aq,19);  
 (ar,19); (as,19); (at,19); (au,19); (av,19); (aa, 20); (ab, 20); (ac, 20); (ad, 20); (ae, 20); (af,  
 20); (ag, 20); (ah, 20); (ai, 20); (aj, 20); (ak,20); (al, 20); (am,20); (an,20); (ao,20); (ap,20);  
 10 (aq,20); (ar,20); (as,20); (at,20); (au,20); (av,20); (aa, 21); (ab, 21); (ac, 21); (ad, 21); (ae,  
 21); (af, 21); (ag, 21); (ah, 21); (ai, 21); (aj, 21); (ak,21); (al, 21); (am,21); (an,21); (ao,21);  
 (ap,21); (aq,21); (ar,21); (as,21); (at,21); (au,21); (av,21); (aa, 22); (ab, 22); (ac, 22); (ad,  
 22); (ae, 22); (af, 22); (ag, 22); (ah, 22); (ai, 22); (aj, 22); (ak,22); (al, 22); (am,22);  
 (an,22); (ao,22); (ap,22); (aq,22); (ar,22); (as,22); (at,22); (au,22); (av,22); (aa, 23); (ab,  
 15 23); (ac, 23); (ad, 23); (ae, 23); (af, 23); (ag, 23); (ah, 23); (ai, 23); (aj, 23); (ak,23); (al,  
 23); (am,23); (an,23); (ao,23); (ap,23); (aq,23); (ar,23); (as,23); (at,23); (au,23); (av,23);  
 (aa, 24); (ab, 24); (ac, 24); (ad, 24); (ae, 24); (af, 24); (ag, 24); (ah, 24); (ai, 24); (aj, 24);  
 (ak,24); (al, 24); (am,24); (an,24); (ao,24); (ap,24); (aq,24); (ar,24); (as,24); (at,24);  
 (au,24); (av,24); (aa, 25); (ab, 25); (ac, 25); (ad, 25); (ae, 25); (af, 25); (ag, 25); (ah, 25);  
 20 (ai, 25); (aj, 25); (ak,25); (al, 25); (am,25); (an,25); (ao,25); (ap,25); (aq,25); (ar,25);  
 (as,25); (at,25); (au,25); (av,25); (aa, 26); (ab, 26); (ac, 26); (ad, 26); (ae, 26); (af, 26); (ag,  
 26); (ah, 26); (ai, 26); (aj, 26); (ak,26); (al, 26); (am,26); (an,26); (ao,26); (ap,26); (aq,26);  
 (ar,26); (as,26); (at,26); (au,26); (av,26); (aa, 27); (ab, 27); (ac, 27); (ad, 27); (ae, 27); (af,  
 27); (ag, 27); (ah, 27); (ai, 27); (aj, 27); (ak,27); (al, 27); (am,27); (an,27); (ao,27); (ap,27);  
 25 (aq,27); (ar,27); (as,27); (at,27); (au,27); (av,27); (aa, 28); (ab, 28); (ac, 28); (ad, 28); (ae,  
 28); (af, 28); (ag, 28); (ah, 28); (ai, 28); (aj, 28); (ak,28); (al, 28); (am,28); (an,28); (ao,28);  
 (ap,28); (aq,28); (ar,28); (as,28); (at,28); (au,28); (av,28); (aa, 29); (ab, 29); (ac, 29); (ad,  
 29); (ae, 29); (af, 29); (ag, 29); (ah, 29); (ai, 29); (aj, 29); (ak,29); (al, 29); (am,29);  
 (an,29); (ao,29); (ap,29); (aq,29); (ar,29); (as,29); (at,29); (au,29); (av,29); (aa, 30); (ab,  
 30 30); (ac, 30); (ad, 30); (ae, 30); (af, 30); (ag, 30); (ah, 30); (ai, 30); (aj, 30); (ak,30); (al,



30); (am,30); (an,30); (ao,30); (ap,30); (aq,30); (ar,30); (as,30); (at,30); (au,30); (av,30);  
 (aa, 31); (ab, 31); (ac, 31); (ad, 31); (ae, 31); (af, 31); (ag, 31); (ah, 31); (ai, 31); (aj, 31);  
 (ak,31); (al, 31); (am,31); (an,31); (ao,31); (ap,31); (aq,31); (ar,31); (as,31); (at,31);  
 (au,31); (av,31); (aa, 32); (ab, 32); (ac, 32); (ad, 32); (ae, 32); (af, 32); (ag, 32); (ah, 32);  
 5 (ai, 32); (aj, 32); (ak,32); (al, 32); (am,32); (an,32); (ao,32); (ap,32); (aq,32); (ar,32);  
 (as,32); (at,32); (au,32); (av,32); (aa, 33); (ab, 33); (ac, 33); (ad, 33); (ae, 33); (af, 33); (ag,  
 33); (ah, 33); (ai, 33); (aj, 33); (ak,33); (al, 33); (am,33); (an,33); (ao,33); (ap,33); (aq,33);  
 (ar,33); (as,33); (at,33); (au,33); (av,33); (aa, 34); (ab, 34); (ac, 34); (ad, 34); (ae, 34); (af,  
 34); (ag, 34); (ah, 34); (ai, 34); (aj, 34); (ak,34); (al, 34); (am,34); (an,34); (ao,34); (ap,34);  
 10 (aq,34); (ar,34); (as,34); (at,34); (au,34); (av,34); (aa, 35); (ab, 35); (ac, 35); (ad, 35); (ae,  
 35); (af, 35); (ag, 35); (ah, 35); (ai, 35); (aj, 35); (ak,35); (al, 35); (am,35); (an,35); (ao,35);  
 (ap,35); (aq,35); (ar,35); (as,35); (at,35); (au,35); (av,35).

#### b) Dosierung

15 Um die optimale Dosis der beiden Wirkstoffe für die Harninkontinenz zu bestimmen,  
 müssen verschiedene Rahmenbedingungen berücksichtigt werden, wie beispielsweise Alter  
 und Körpergewicht des Patienten, Natur und Stadium der Erkrankung, sowie die Potenz  
 der Verbindung. Dies wird als im Vermögen des Fachmanns liegend angesehen, und man  
 kann die bestehende Literatur über die Komponenten zu Rate ziehen, um die optimale  
 20 Dosierung zu bestimmen. Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf die Dosierung  
 nach Beendigung der Einstellungsphase.

Die im Folgenden angegebenen Dosierungen schließen ausdrücklich alle numerischen  
 Werte, ganze oder gebrochene, innerhalb des angeführten Bereichs ein. Die Angaben  
 25 beziehen sich auf erwachsene Menschen. Pädiatrische Dosierungen können geringer sein.

Mehr als einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichungen (z.B. 3, 4, 5 oder 6  
 Verabreichungen pro Tag) werden ebenfalls ausdrücklich hierin in Betracht gezogen.

Die Auswahl der Dosierung dieser ersten Komponente (a) ist diejenige, die für eine Erleichterung des Patienten sorgen kann. In einigen Fällen kann auch eine geringere Menge als angegeben genügen, während in anderen Fällen eine größere Gesamtmenge notwendig sein kann.

5

Die tägliche Gesamtdosis kann in Abhängigkeit des Therapieregiments an einem Stück oder innerhalb von mehreren Portionen eingenommen werden. Das Therapieregiment kann auch Abstände zwischen den Einnahmen vorschreiben, die länger als ein Tag sind.

- 10 Die für den Menschen bevorzugte Dosis des alpha Antagonisten liegt zwischen 0,001 mg und 5 g pro Tag, bevorzugt beträgt sie zwischen 0,001 mg und 100 mg und ganz besonders bevorzugt liegt sie zwischen 0,1mg und 50 mg.

- Wünschenswerterweise enthält die tägliche Dosis der erfindungsgemäßen Kombination im
- 15 Falle des Wirkstoffs Tamsulosin als Komponente (a) diesen in einer Menge von etwa 0,05 mg bis etwa 5 mg. Bevorzugter enthält jede Dosis der Komponente etwa 0,1 bis etwa 1 mg des Wirkstoffs. Diese Dosierungsform gestattet, dass die volle tägliche Dosis in halben oder ganzen, einmaligen oder mehrmaligen Dosen verabreicht wird. Mehr als einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichungen (z.B. 3, 4, 5 oder 6 Verabreichungen pro
- 20 Tag) werden ebenfalls ausdrücklich hierin in Betracht gezogen.

Die durchschnittliche tägliche Erwachsenenendosis der anderen möglichen Vertreter der alpha Antagonisten ist wie folgt.

- 25 Die durchschnittliche tägliche Dosierung der Komponente (mg/Tag/Patient) beträgt:
- Alfuzosin (1mg bis 15 mg, bevorzugt ca. 7,5 mg), Bunazosin (0,5 mg bis 20 mg bevorzugt 5,5 mg), Doxazosin 0,5 bis 15 mg, bevorzugt bis 4 mg), Indoramin (1 bis 50 mg, bevorzugt bis 25 mg), Naftopidil (1 mg bis 100 mg, bevorzugt weniger als 50 mg), Prazosin (1 mg bis 10 mg), Terazosin (0,1 mg bis 5 mg, bevorzugt 2 mg), Urapidil (10 mg bis 150 mg,
- 30 bevorzugt 30 mg bis 90 mg).

Im Fall der Verwendung eines 5-alpha-Reduktase-Hemmers beträgt die durchschnittliche tägliche Dosierung für einen Erwachsenen: 0,1 mg bis 10mg, bevorzugt 5 mg Finasterid, 0,01 mg bis 2mg, bevorzugt 0,5 mg Dutasterid.

5

Die Dosierungen und das Verabreichungsschema (d.h. eine, zwei, drei oder mehr Verabreichungen pro Tag) der zweiten Komponente hängt von den Faktoren ab, auf die in Verbindung mit der Dosierungswahl der ersten Komponente bereits Bezug genommen wurde.

10

Die durchschnittliche tägliche Erwachsenenendosis der zweiten Komponente (beta-3-Agonist) beträgt etwa 1mg bis 1000 mg, bevorzugt 10 mg bis etwa 750 mg pro Tag, bevorzugt 50 bis 500 mg, stärker bevorzugt 80 bis 200 mg, verabreicht in einer oder mehreren Dosen.

15

#### c) Applikationsformen

Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können zweckmäßigerweise in einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, welche die aktiven Komponenten in Kombination mit einem geeigneten Träger enthält. Derartige pharmazeutische Zusammensetzungen können durch Verfahren hergestellt werden und

20 Träger enthalten, die in der Technik wohlbekannt sind. Dem Fachmann stehen diesbezüglich allgemein anerkannte Fachwerke zur Verfügung.

Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können parenteral (z.B. durch

25 intravenöse, intraperitoneale, subkutane oder intramuskuläre Injektion), topisch, oral, intranasal, transdermal, rektal, pulmonal inhalativ oder nasal inhalativ verabreicht werden, wobei die orale Verabreichung besonders bevorzugt ist. Unter den oralen Verabreichungsformen sind magensaftresistente Formulierungen bevorzugt. Daher sind magensaftresistente Kapseln oder magensaftresistente Tabletten bevorzugt, was in beiden

Fällen z.B. mit einem magensaftresistenten Überzug realisiert werden kann. Der Fachmann findet für magensaftresistente Formulierungen im Stand der Technik Anleitungen.

Im Folgenden werden verschiedene Formulierungsoptionen gegeben. Der Fachmann kann  
5 hieraus eine geeignete Formulierung heraussuchen.

Für die orale therapeutische Verabreichung kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung mit einem oder mehreren Trägern vereinigt werden und in Form von einnehmbaren Tabletten, bukkalen Tabletten, Sublingualtabletten, zuckerüberzogenen Tablette, Pulvern,  
10 Pudern, Pastillen, Dragées, Granulaten, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Lösungen, Sirupen, Oblaten, Kaugummis, Nahrungsmitteln und dergleichen verwendet werden.

Ein Pulver kann beispielsweise hergestellt werden, in dem die Partikel der aktiven Substanz durch Mahlen auf eine geeignete Größe gebracht werden.

15 Verdünnte Pulver können dadurch hergestellt werden, dass die pulverförmige Substanz mit einem untoxischen Trägermaterial, wie beispielsweise Laktose fein vermahlen und als Pulver ausgebracht wird. Andere diesbezüglich geeignete Trägermaterialien sind andere Kohlenhydrate, wie Stärke oder Mannitol. Gegebenenfalls können diese Pulver Geschmacksstoffe, Konservierungsstoffe, Dispergierungsagentien, Farbmittel und andere  
20 pharmakologische Hilfsstoffe enthalten.

Kapseln können ausgehend von einem Pulver der oben genannten Art oder anderen Pulvern hergestellt werden, die in eine Kapsel, bevorzugt eine Gelatinekapsel, eingebracht werden und die Kapsel danach geschlossen wird.

25

Es ist auch möglich, dass aus dem Stand der Technik bekannte Schmierstoffe in die Kapsel eingebracht werden oder für den Verschluss der beiden Kapselteile verwendet werden. Die Wirksamkeit einer Kapsel bei oraler Einnahme kann dadurch verstärkt werden, dass disintegrierende oder solubilisierende Stoffe hinzugegeben werden, wie beispielsweise  
30 Carboxymethylzellulose, Carboxymethylzellulosecalcium, niedrig substituierte

Hydroxypropylzellulose, Calciumcarbonat, Natriumcarbonat und andere Stoffe. Der Wirkstoff kann in der Kapsel nicht nur als Feststoff, sondern auch suspendiert vorliegen, beispielsweise in Pflanzenöl, Polyethylenglykol, Glycerol mit Hilfe von oberflächenaktiven Substanzen usw.

5

Tabletten können hergestellt werden, indem die pulverförmige Mischung gepresst wird und anschließend z.B. zu Granulaten weiterverarbeitet wird. Die Tabletten können verschiedene Hilfsstoffe beinhalten, wie z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Natriumchlorid, Harnstoff für Lösungs- u. Injektionstabletten, Amylose, verschieden

10

Zellulosearten wie oben beschrieben und andere.

Als Feuchthaltemitte können beispielsweise Glycerin oder Stärke verwendet werden.

15

Als Sprengmittel können beispielsweise Stärke, Alginsäure, Calciumalginat, Pektinsäure, pulverisierter Agar-Agar, Formaldehydgelatine, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat, Magnesiumperoxid, Amylose verwendet werden.

Als Gegensprengmittel oder Lösungsverzögerer kommen beispielsweise Rohrzucker, Stearin, festes Paraffin, (bevorzugt mit einem Schmelzbereich von 50-52°C); Kakaofett, hydrierte Fette in Betracht.

20

Weitere Zerfallsmittel können sein: Maisstärke, Kartoffelstärke, Algininsäure und dergleichen.

25

Als Resorptionsbeschleuniger eignen sich unter anderem quaternäre Ammoniumverbindungen, Natriumlaurylsulfat, Saponine.

30

Als Bindemittelverteiler kann z.B. Ether verwendet werden und als Hydrophilisierungsmittel beziehungsweise als Zerfallsbeschleuniger Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, Stärke, Maisstärke, Milchzucker, Netzmittel (z.B. Aerosol OT, Pluronic, Tweens), Tragantgummi, Gummi arabicum, Gelatine und andere.



Als Süßungsmittel können Saccharose, Fructose, Lactose oder Aspartam eingesetzt werden oder als Geschmacksmittel Pfefferminz, Wintergrünöl, Kirschgeschmack u.v.m.

Im Übrigen kommen als weitere Hilfsstoffe ganz allgemein in Betracht: Aerosil, Aerosol  
5 OT Ethylcellulose, Amberliteharz, XE-88, Amijel, Amisterol, Amylose, Avicel  
microcrystalline-cellulose, Bentonit, Calciumsulfat, Carbowax 4000 u. 6000, Carrageenan,  
Castorwax, Cellulose, Cellulose microcristalline, Crospovidone, Dextrane, Dextrin,  
Dicalciumphosphat, Grundmasse für pharmazeutische Tabletten, Kaolin, Laktose (USP),  
Lactosil, Magnesiumstearat, Mannit, Mannitol granular N. F. Methylcellulose, Miglyol  
10 812 Neutralöl, Milchpulver, Milchzucker, nal-tab, Napol-Amylose, Pöfizer crystalline  
sorbitol, Plasdone, Polyethylenglykole, Polyvinylacetatphthalat, Polyvinylpyrrolidon,  
Précirrol, Rinderklauenöl (hydriert), Schmelztablettengrundmasse, Silicone, Stabiline, Sta-  
rx 1500, Syloid, Tablettengrundmasse Waldhof, Tablettol, Talcum cetylalum u. stearatum,  
Tego-Metallseifen, Traubenzucker u. Tylose. Besonders geeignet ist das  
15 Tablettierhilfsmittel K (M25), das im übrigen den Anforderungen der nachfolgenden  
Pharmakopoen entspricht: DAB, Ph, Eur, BP u. NF.

Weitere einsetzbare Hilfsstoffe finden sich in den Beispielen, aber auch andere Hilfsstoffe  
aus dem Stand der Technik können verwendet werden.

20

Tabletten können beispielsweise durch Direktverpressung hergestellt werden.

Auch andere oral applizierbare Formulierungen wie Lösungen, Sirup, Elixier usw. können  
hergestellt werden. Gegebenenfalls kann die Verbindung mikroverkapselt werden.

25

Eine parenterale Verabreichung kann dadurch erreicht werden, dass die Verbindung in  
einer Flüssigkeit gelöst wird und subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert wird.  
Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Wasser oder ölige Medien.

Zur Herstellung von Suppositorien kann die Verbindung mit niedrigschmelzenden und wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Materialien wie Polyethylenglykol, Kakaobutter, höheren Estern (beispielsweise Moerysthyl, Palmitat) oder Gemischen daraus formuliert werden.

5

Die obige Auflistung ist lediglich beispielhaft, und ein Fachmann könnte andere Hilfsstoffe in Betracht ziehen.

10

Verschiedene andere Materialien können als Überzüge vorhanden sein oder um auf andere Weise die physikalische Form der festen Einheitsdosierungsform zu modifizieren. Zum Beispiel können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Gelatine, Wachs, Schellack oder Zucker und dergleichen beschichtet sein. Wie bereits erwähnt sind für die oralen Darreichungsformen magensaftresistente Formulierungen bevorzugt. Daher sind magensaftresistente Überzüge für Tabletten oder Kapseln bevorzugt. Im Fall eines Sirup oder Elixiers kann Saccharose oder Fructose als Süßungsmittel, Methyl- und Propylparaben als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und ein Geschmacksmittel, wie Kirsch- oder Orangengeschmack, enthalten sein.

15

Die genannten Hilfsstoffe sind dabei nicht auf die Verwendung der Applikationsform beschränkt, in deren Zusammenhang sie genannt worden sind, sondern können auch auf die anderen Applikationsformen übertragen werden.

20

Natürlich sollte jegliches Material, das bei der Herstellung von jeglicher Einheitsdosierungsform verwendet wird, pharmazeutisch annehmbar und in den verwendeten Mengen im wesentlichen nicht-toxisch sein. Zusätzlich können die aktiven Komponenten Präparaten mit verzögerter Freisetzung und Vorrichtungen einverleibt werden, welche, ohne darauf beschränkt zu sein, diejenigen einschließen, die auf osmotischen Drücken beruhen, um ein gewünschtes Freisetzungsprofil zu erzielen. Einmal-täglich-Formulierungen für jede der aktiven Komponenten sind speziell eingeschlossen.

25

30



Derartige Zusammensetzungen und Präparate sollten mindestens 0,001 % aktive Verbindung enthalten. Der Prozentsatz der Zusammensetzungen und Präparate kann natürlich variiert werden und kann zweckmäßig zwischen etwa 0,1 bis etwa 100 % des Gewichts einer gegebenen Einheitsdosierungsform ausmachen. Die Menge an aktiver Verbindung in derartigen therapeutisch nützlichen Zusammensetzungen ist derart, dass ein wirksame Dosierungsmenge erhalten wird.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung, welche die zwei aktiven Komponenten enthält, kann in derselben physikalischen Form oder gleichzeitig im Einklang mit den oben beschriebenen Dosierungen und in den oben beschriebenen Zufuhrvehikeln verabreicht werden. Die Dosierungen für jede aktive Komponente können getrennt abgemessen werden und können als einzige kombinierte Dosis verabreicht werden oder getrennt verabreicht werden. Sie können zur gleichen oder zu verschiedenen Zeiten verabreicht werden, solange beide aktiven Bestandteile zu einer Zeit über einen 24-stündigen Zeitraum in dem Patienten zur Wirkung kommen. Bevorzugt ist, wenn die beiden Komponenten so zur Wirkung kommen, dass eine Wirkung erzielt wird, die gegenüber der jeweiligen Einzelwirkung verbessert ist. Gleichzeitige oder zusammenfallende Verabreichung bedeutet, dass der Patient einen Arzneistoff innerhalb von etwa 5 Minuten nach Einnahme des anderen Arzneistoffes einnimmt. Aus Gründen der einfachen Handhabung sind Formulierungen bevorzugt, bei denen die beiden Arzneistoffe dem Patienten nahe beieinander und typisch gleichzeitig verabreicht werden.

#### d) Indikationen

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzung kann bevorzugt zur Behandlung oder Prophylaxe u.a. jedes der im Folgenden genannten Krankheitsbilder, als einzelnes Krankheitsbild wie auch in Kombination mit einem anderen der genannten Krankheitsbilder, eingesetzt werden, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein: Prostataerkrankungen, wie benigne Prostatahyperplasie, Prostatitis, insbesondere chronische abakterielle Prostatitis, neurogenen, muskulären oder bakteriellen Ursprungs, chronisches Schmerzsyndrom des Beckens, Beckenmyoneuropathie, Prostatodynie oder

Prostatopathie, Blasenfunktionsstörungen, wie Harninkontinez, insbesondere Stressinkontinezn, Dranginkontinez, Mischinkontinenz oder hyperaktive Blase neurogenen oder nicht-neurogenen Ursprungs und deren weiteren Subindikationen. Bevorzugt wird die Erfindung bei gleichzeitigem Vorliegen einer der vorstehend genannten

5 Prostataerkrankung und einer der vorstehend genannten Blasenfunktionsstörung angewandt.

Erfindungsgemäß werden dabei sowohl solche Krankheitsbilder umfasst, deren Ursache in einer Organdysfunktion oder -krankheit liegt als auch solche, die auf Krankheiten oder  
10 Störungen des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann dabei zu einer Linderung der Symptomatik der Erkrankung(en) führen und/oder die Krankheit wird ursächlich behandelt.

Damit umfasst eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Verwendung  
15 der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Verhütung einer jeden, der im vorstehenden Paragraphen genannten Indikationen.

Die Behandlung der obigen Krankheiten oder Störungen wird durch Zufuhr einer  
20 therapeutisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Zusammensetzung an einen Säuger bewerkstelligt. In den meisten Fällen ist dies ein Mensch, aber die Behandlung von Nahrungstieren (z.B. Vieh) und Haustieren (z.B. Hunden, Katzen und Pferden) wird ausdrücklich hierin abgedeckt. Für die veterinärmedizinische Verwendungen können die zu verwendenden Dosierungen andere sein, als die hierin angegebenen Dosierungen.

25

Es wird erwartet, dass die neue Zusammensetzung mit einem minimalen Grad an schädlichen Nebenwirkungen bei denjenigen für eine rasche Erleichterung sorgen, die an den obigen Krankheiten und Störungen leiden.

30

## e) Beispiele

Die Erfindung wird durch die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele anschaulicher beschrieben.

## 5 Besonders bevorzugte Kombinationen sind

Tamsulosinhydrochlorid und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat.

## 10 Tamsulosinhydrochlorid und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid.

Tamsulosinhydrochlorid und (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.

15

Tamsulosinhydrochlorid und (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure-monohydrochlorid.

## 20 Finasterid und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat.

Finasterid und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid.

## 25 Finasterid und (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.

Finasterid und (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure-monohydrochlorid.

30

Dutasterid und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat.

5 Dutasterid und (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid.

Dutasterid und (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure.

10 Dutasterid und (-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure-monohydrochlorid.

Nachdem die Erfindung in Einzelheiten und mit Bezug auf die bevorzugten Ausführungsformen derselben beschrieben worden ist, ist es offensichtlich, dass  
15 Modifikationen und Abwandlungen möglich sind, ohne vom Bereich der beigefügten Ansprüche abzuweichen.

**Beispiel 1** Zusammensetzung aus (-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat / Tamsulosin:  
20 Retardkapsel 80 mg / 0.367 mg

#### Pellets

Bestandteile	mg/Kapsel
(-)-Ethyl-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat-monohydrochlorid	87.280
Tamsulosin Hydrochlorid	0.400
Mikrokristalline Cellulose	322.600

35

Poly[(methacrylsäure)(ethylacrylat)] (1:1)	56.000
Gereinigtes Wasser	(q.s.)

**Magensaftresistenter Überzug**

Bestandteile	mg/Kapsel
Poly[(methacrylsäure)(ethylacrylat)] (1:1)	8.000
Triacetin	1.320
Gereinigtes Wasser	(q.s.)

**Endmischung**

Bestandteile	mg/Kapsel
Beschichtete Pellets	475.600
Talkum	1.200
Calciumstearat	1.200

**Kapsel**

Bestandteile	mg/Kapsel
<b>Endmischung</b>	478.000
Hartgelatinekapsel (Größe 1)	82.000

5

<b>Gesamtgewicht der Retardkapsel</b>	<b>560.000</b>
---------------------------------------	----------------

**Patentansprüche**

1. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend: (a) eine pharmazeutisch wirksame Menge eines oder mehrerer Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe der alpha Antagonisten und/oder 5-alpha Reduktase-Hemmer, ggf. in Form eines pharmazeutisch wirksamen Salzes desselben (derselben) und (b) eine pharmazeutisch wirksame Menge eines oder mehrerer beta-3-Adrenozeptor-Agonisten ggf. in Form eines pharmazeutisch wirksamen Salzes derselben.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, in der die wenigstens eine Komponente (a) ein alpha Agonist ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, in der die wenigstens eine Komponente (a) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tamsulosin, Tamsulosinhydrochlorid, Alfuzosin, Bunazosin, Doxazosin, Indoramin, Naftopidil, Prazosin, Terazosin, Urapidil, Silodosin (KMD 3213), Moxisylyte, Metazosin, Fiduxosin, Upidosin, SNAP-5089 (5-(N-(3-(4,4-Diphenylpiperidin-1-yl)propyl)carbamoyl) -2,6-dimethyl-4(R)-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylsäuremethylester), AIO-8507L, SL-890591 ((2-(3-(4-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propylamino)pyrimidin-4-carboxamid fumarat), RS-100329 (5-Methyl-3-(3-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)piperazin-1-yl)propyl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion hydrochlorid) und Mischungen derselben.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, in der die wenigstens eine Komponente (a) ein 5-alpha Reduktase-Hemmer ist.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, in der die wenigstens eine Komponente (a) Finasterid oder Dutasterid ist.



6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in der die Komponente (b) (-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]-ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und/oder (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure und/oder ein pharmakologisch annehmbares Salz derselben und/oder ein Enantiomer ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der die Komponente (a) Tamsulosin oder Tamsulosinhydrochlorid ist und die Komponente (b) (-)-Ethyl-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]acetat und/oder (-)-2-[4-(2-[[[(1S,2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2,5-dimethylphenoxy]essigsäure und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, die etwa 0,01 mg bis etwa 5 mg Tamsulosin und etwa 10 mg bis etwa 750 mg Komponente (b) enthält.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8, in der die Komponente (a) und die Komponente (b) in derselben Applikationsform formuliert sind.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9, in der die Komponente (a) und die Komponente (b) in verschiedenen Applikationsformen formuliert sind.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 zur rektalen, topischen, oralen, sublingualen, intranasalen, transdermalen oder parenteralen Applikation.



12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur simultanen Verabreichungen der beiden Komponenten (a) und (b).
13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10, wobei wenigstens  
5 einer der beiden Komponenten wenigstens teilweise verzögert frei gesetzt wird.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10, wobei wenigstens einer der beiden Komponenten wenigstens teilweise sofort frei gesetzt wird.
- 10 15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei die Zusammensetzung einen alpha Antagonisten, einen 5-alpha Reduktase-Hemmer und einen beta-3-Adrenozeptor-Agonisten enthält.
- 15 16. Verwendung einer pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung der Beschwerden verbunden mit einer krankhaften Veränderung oder Irritation der Prostata bei einem Säuger.
- 20 17. Verwendung einer pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend die Komponente (a) nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11 oder 15, die nicht die Komponente (b) enthält in Kombination mit einer zweiten Zusammensetzung enthaltend die Komponente (b) nach einem der Ansprüche 1, 6, 10, 11 oder 15, die nicht die Komponente (a) enthält zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung der Beschwerden verbunden mit einer krankhaften Veränderung oder  
25 Irritation der Prostata bei einem Säuger.
- 30 16. Methode zur Beeinflussung der Beschwerden verbunden mit einer krankhaften Veränderung oder Irritation der Prostata bei einem Säuger, welche die Gabe einer pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 an den Säuger umfasst.